

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 5/065, A61K 38/05</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/37668</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juli 1999 (29.07.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00434</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Januar 1999 (23.01.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 02 793.1 26. Januar 1998 (26.01.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BAUCKE, Dorit [DE/DE]; Bellenstrasse 58, D-68163 Mannheim (DE). LANGE, Udo [DE/DE]; Sternstrasse 217, D-67063 Ludwigshafen (DE). MACK, Helmut [DE/DE]; Neustadter Ring 80, D-67067 Ludwigshafen (DE). SEITZ, Werner [DE/DE]; Bismarckstrasse 22b, D-68723 Plankstadt (DE). HÖFFKEN, Hans, Wolfgang [DE/DE]; Dammstückerweg 37, D-67069 Ludwigshafen (DE). HORNBERGER, Wilfried [DE/DE]; Goldener Winkel 14, D-67434 Neustadt (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT, D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, GE, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Title: THROMBIN INHIBITORS</p> <p>(54) Bezeichnung: THROMBININHIBITOREN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to compounds of the formula A-B-D-E-F, in which A, B, D, E and F have the meanings given in the description, and to their production. These new compounds are suitable for producing medicines.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Es werden Verbindungen der Formel A-B-D-E-F, worin A, B, D, E und F die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, und deren Herstellung beschrieben. Die neuen Verbindungen eignen sich zur Herstellung von Medikamenten.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

THROMBININHIBITOREN

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue fünfgliedrige heterocyclische Amidine, ihre Herstellung und ihre Verwendung als kompetitive Inhibitoren von Trypsin-ähnlichen Serinproteasen, besonders Thrombin und Kininogenasen wie Kallikrein. Die Erfindung
10 bezieht sich auch auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen als aktive Bestandteile enthalten, sowie die Verwendung der Verbindungen als Thrombininhibitoren, Anti-koagulantien und als antiinflammatorische Agenzien.

- 15 Thrombin gehört zur Gruppe der Serinproteasen und spielt als terminales Enzym in der Blutgerinnungskaskade eine zentrale Rolle. Sowohl die intrinsische als auch die extrinsische Gerinnungskaskade führen über mehrere Verstärkungsstufen zur Entstehung von Thrombin aus Prothrombin. Die thrombinkatalysierte Spaltung von
20 Fibrinogen zu Fibrin leitet dann die Blutgerinnung und die Aggregation der Thrombozyten ein, die ihrerseits durch die Bindung von Plättchenfaktor 3 und Gerinnungsfaktor XIII sowie eine ganze Reihe von hochaktiven Mediatoren die Thrombinbildung verstärken.
- 25 Thrombinbildung und -wirkung sind zentrale Ereignisse bei der Entstehung sowohl von weißen, arteriellen als auch von roten, venösen Thromben und daher potentiell wirksame Angriffspunkte für Pharmaka. Thrombininhibitoren sind im Gegensatz zu Heparin in der Lage, unabhängig von Kofaktoren gleichzeitig die Wirkungen von
30 freiem Thrombin als auch an Thrombozyten gebundenes vollständig zu hemmen. Sie können in der Akutphase thromboembolische Ereignisse nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA) und Lyse verhindern und als Antikoagulantien in der extrakorporalen Zirkulation (Herz-Lungen-Maschine, Hämodialyse)
35 dienen. Sie können auch allgemein zur Thromboseprophylaxe, beispielsweise nach chirurgischen Eingriffen dienen.

Es ist bekannt, daß synthetische Argininderivate die Enzymaktivität des Thrombins beeinflussen, indem sie mit dem aktiven Serin-
40 rest der Protease Thrombin in Wechselwirkung treten. Peptide auf der Basis Phe-Pro-Arg, in denen die N-terminale Aminosäure in der D-Form vorliegt, haben sich als besonders günstig erwiesen. D-Phe-Pro-Arg-isopropylester ist als kompetitiv wirkender Thrombininhibitor beschrieben (C.Mattson u.a., Folia Haematol, 109, 43
45 bis 51, 1983).

Die Derivatisierung des C-Terminus Arginin zum Aldehyd führt zu einer Verstärkung der Inhibitorwirkung. So sind eine Vielzahl von Arginalen beschrieben, die die Hydroxylgruppe des "aktiven" Serins halbacetalisch zu binden vermögen (EP 185390, 479489, 5 526877, 542525; WO 93/15756, 93/18060).

Die thrombininhibitorische Wirksamkeit peptidischer Ketone, fluorierter Alkylketone, sowie von Ketoestern, Borsäurederivaten, Phosphorsäureestern und α -Ketocarbonsäureamiden ist ebenfalls mit 10 dieser Serin-Wechselwirkung erklärbar (EP 118280, 195212, 362002, 364344, 410411, 471651, 589741, 293881, 503203, 504064, 530167; WO 92/07869, 94/08941).

Bei den von J. Oleksyszyn u.a. in J. Med. Chem. 37, 226 bis 231 15 (1994) beschriebenen peptidischen 4-Amidinophenyl-glycin-phosphonat-diphenylestern handelt es sich um irreversible Thrombininhibitoren mit unzureichender Selektivität gegenüber anderen Serinproteasen.

20 In DE 3 108 810, WO 93/11152 und EP 601 459 sind Agmatin und damit Arginin-Derivate beschrieben, die keine Wechselwirkung mit dem aktiven Serin der Serinproteasen eingehen können.

WO 94/29336, EP 0 601 459 und WO 95/23609 stellen eine Weiter- 25 entwicklung dar, wobei der Agmatin- durch einen Arylamidinrest ersetzt ist.

In EP 0 672 658 ist neben Thrombininhibitoren, die einen Agmatin- oder Benzamidinrest tragen, auch ein Thrombininhibitor mit einem 30 Amidinothiophen beschrieben (Beispiel 65).

Kininogenasen sind Serinproteasen, die aus Kininogenen vasoaktive Peptide, die sog. Kinine (Bradykinin, Kallidin und Met-Lys-bradykinin), freisetzen. Kininogene stellen multifunktionale Proteine 35 dar, die in Kaskadenreaktionen der Gerinnung und Entzündung auftreten. Als Inhibitoren schützen sie Zellen vor der Zerstörung durch Cystein-Proteasen (Müller Esterl, 1985, FEBS Lett. 182, 310-314). Wichtige Kininogenasen sind Plasma-Kallikrein, Gewebs-Kallikrein und Mastzellen-Tryptase.

40

Kinine wie Bradykinin und Kallidin sind vasoaktive Peptide, die eine Vielzahl biologischer Prozesse beeinflussen. Sie spielen in entzündlichen Prozessen eine wesentliche Rolle. Durch Erhöhung der vaskulären Permeabilität führen sie zu Hypotension und 45 Ödemen. Weiterhin sind sie sehr potente schmerzproduzierende körpereigene Substanzen und haben als zelluläre Mediatoren in der Pathophysiologie des Asthmas, der allergischen Rhinitis und

der Arthritis große Bedeutung (K.D. Bhoola, C.D. Figueroa, K. Worthy, Pharmacological Reviews 1992, 44 (1), 1-80).

Unabhängig von den Mechanismen, die entzündlichen Prozessen zugrundeliegen, kommt es zum Austritt von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen, die alle Protein-Systeme des zirkulierenden Blutes enthält. Das bedeutet, daß der Austritt von Plasmaflüssigkeit aus den Gefäßen in Krankheiten wie Asthma, Rhinitis und entzündungsbedingten inneren Krankheiten eine Rolle spielt. Besonders in allergischen Prozessen wird dabei Mastzell-Tryptase freigesetzt (Salomonsson et al., Am. Rev. Respir. Dis., 1992, 146, 1535-1542).

Die Arginin-Chloromethylketone H-(D)-Pro-Phe-Arg-CH₂Cl und H-(D)-Phe-Phe-Arg-CH₂-Cl wurden von Kettner und Shaw als Plasmakallikreininhibitoren beschrieben (Biochem. 1978, 17, 4778-4784 und Meth. Enzym. 1981, 80, 826-842).

Verschiedene synthetische Derivate von Benzamidinen und Benzylaminen erwiesen sich als Inhibitoren von Plasmakallikrein, wobei die Benzamidine eine wesentlich stärkere inhibitorische Wirkung aufwiesen (F. Markward, S. Drawert, P. Walsmann, Biochemical Pharmacology 1974, 23, 2247-2256).

Auch PKSI-527, das Hydrochlorid von N-(trans-4-Aminomethylcyclohexylcarbonyl)-L-phenylalanin-4-carboxymethyl-anilid, ist ein wirksamer Inhibitor für diese Kininogenase (Wanaka, Ohamoto et al., Thromb. Res. 1990, 57 (6), 889-895).

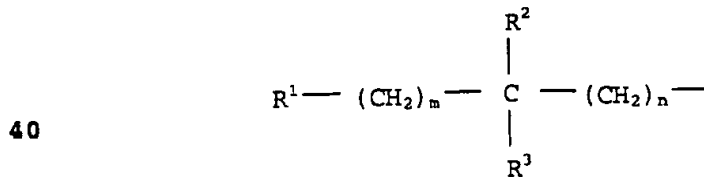
Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I



worin A, B, D, E und F folgende Bedeutung besitzen:

35

A:



40

45

worin

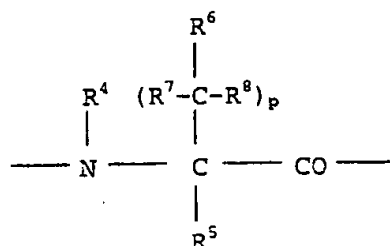
- m 0, 1 oder 2,
 n 0, 1 oder 2,
 5 R¹ HOOC-, C₁₋₆-Alkyl-OOC-, Aryl-C₀₋₄-alkyl-OOC oder -OH,
 R² H-, C₁₋₄-Alkyl- oder R¹-(CH₂)_m- und
 R³ H- oder C₁₋₄-Alkyl-,

darstellen,

10

B:

15



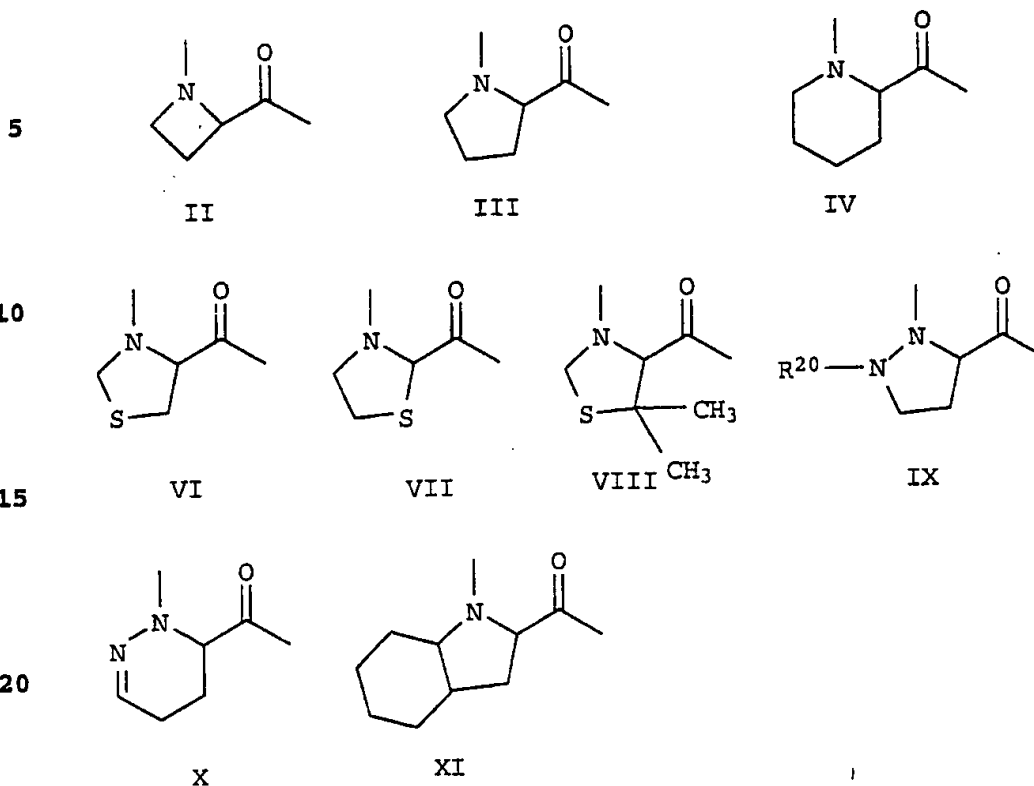
20 worin

- R⁴ H-, C₁₋₄-Alkyl- oder R¹-(CH₂)_m- (wobei R¹ und m die oben angegebene Bedeutung besitzen),
 p 0 oder 1,
 25 R⁵ H- oder C₁₋₄-Alkyl-,
 R⁶ H-, C₁₋₈-Alkyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 3-Indolyl-, 4-Imidazolyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Phenyl-, welches bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, HO-, BnO-, F- oder Cl- tragen kann, C₃₋₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier gleiche oder verschiedene C₁₋₄-Alkylreste tragen kann und/oder worin eine oder zwei C-C-Einfachbindungen im Ring durch eine C=C-Doppelbindung ersetzt sein können und/oder an welches ein Phenylring ankondensiert sein kann, C₇₋₁₂-Bicycloalkyl- oder
 30 C₁₀-Tricycloalkyl- oder
 35 R⁴ und R⁶ zusammen eine Ethylen- oder Propylengruppe,
 R⁷ H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, welches bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- tragen kann, C₃₋₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier gleiche oder verschiedene C₁₋₄-Alkylreste tragen kann und
 40 R⁸ H oder C₁₋₄-Alkyl,

bedeuten,

45

D:



25 worin R²⁰ H, C₁₋₄-Alkyl, Bn oder BnO(CO)- bedeutet und
wobei folgendes gilt:
wenn D II, III oder XI ist, dann hat E folgende Bedeutung:



worin

35

a) im Fall von X = S, O, NH oder NR¹²,
Y -CR¹³=, -CH= und
Z -CR¹⁴= bedeuten
oder

40 Y -CR¹³= und
Z -CH= bedeuten

oder

45 b) im Fall von X = NR¹²,
Y -CH= und
Z -CH= bedeuten

oder

- c) im Fall von X = S, O oder NH,
 Y -CR¹⁵= und
 5 Z -N= bedeuten
 oder
 Y -N= und
 Z -CR¹⁵= bedeuten

10 oder

- d) im Fall von X = -NR¹²-,
 Y -N= und
 Z -CR¹⁶-, -N= bedeuten
 15 oder
 Y -CR¹⁶= und
 Z -N= bedeuten

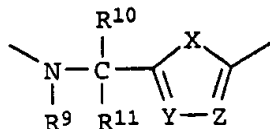
und

20

- R⁹ H- oder C₁₋₃-Alkyl-,
 R¹⁰ H- oder C₁₋₄-Alkyl-,
 R¹¹ H- oder C₁₋₄-Alkyl-,
 R¹² CH₃- oder C₂H₅-,
 25 R¹³ Cl-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl-,
 R¹⁴ Cl-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl-,
 R¹⁵ CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl-,
 R¹⁶ H-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl- und
 R²⁰ dasselbe wie oben
 30 bedeuten,

oder wenn D IV, VI, VII, VIII, IX oder X ist, dann hat E folgende Bedeutung:

35



40 worin

X O, S oder -NR¹⁷- bedeutet

und

- 45 Y -N= und
 Z -CR¹⁶= oder -N= bedeuten
 oder

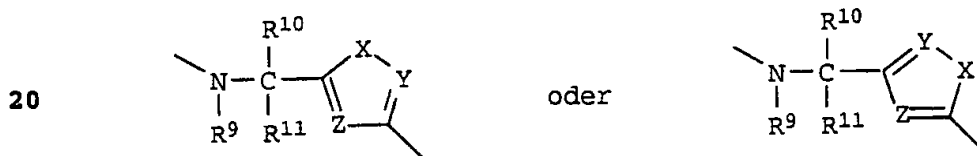
- Y -CR¹⁶= und
 Z -N= bedeuten
 oder
 Y -CR¹⁸= und
 5 Z -CR¹⁹= bedeuten

und

- R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁶ und R²⁰ dasselbe wie oben,
 10 R¹⁷ H, CH₃- oder C₂H₅-,
 R¹⁸ H-, Cl-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl-,
 R¹⁹ H-, Cl-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl- bedeuten,

oder

- 15 wenn D II, III, IV, VI, VII, VIII, IX, X oder XI ist, hat E die Bedeutungen:



worin

- 25 a) im Fall von X = S,
 Y -CR¹⁸= und
 Z -CR¹⁹= bedeuten
 oder
 Y -CR¹⁶= und
 30 Z -N= bedeuten

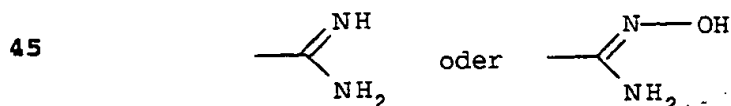
oder

- b) im Fall von X = O oder -NR¹²-,
 35 Y -N=, -CR¹⁶= und
 Z -N=, -CR¹⁸= bedeuten

und

- 40 R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ die oben genannten Bedeutungen haben,

F:



sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

Die durch B dargestellten Aminosäurederivate sind vorzugsweise

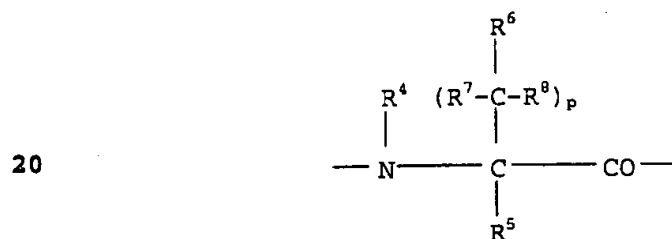
(D)-konfiguriert, Azetidincarbonsäure, Prolin bzw. Pipecolinsäure
5 in D sind vorzugsweise (L)-konfiguriert.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin die Gruppen A bis E folgende Bedeutung besitzen:

10 A:

$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_t-$ ($t = 1, 2$ oder 3), $(\text{HOOC}-\text{CH}_2)_2-\text{CH}-$,
 $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-$, $\text{HOOC}-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})-$,
 $\text{HOOC}-\text{C}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2-$, $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}-\text{OOC}-(\text{CH}_2)_t-$,

15 B:



p 0 oder 1,

25 R^4 H-, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-}$ oder $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_m-$ ($m = 1, 2$ oder 3),

R^5 H-, Methyl-

30 R^6 H-, $\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl-}$, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 3-Indolyl-,
 4-Imidazolyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Phenyl-,
 welches bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste der
 Gruppe CH_3- , CF_3- , $\text{CH}_3\text{-O-}$, HO- , BnO- , F- oder Cl- tragen
 kann, $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl-}$, welches bis zu vier Methylreste tragen
 kann, Bicyclo[2.2.2]-octyl-, Bicyclo[2.2.1]-heptyl-,
 Adamantyl-, Indanyl-, Decalinyll-,

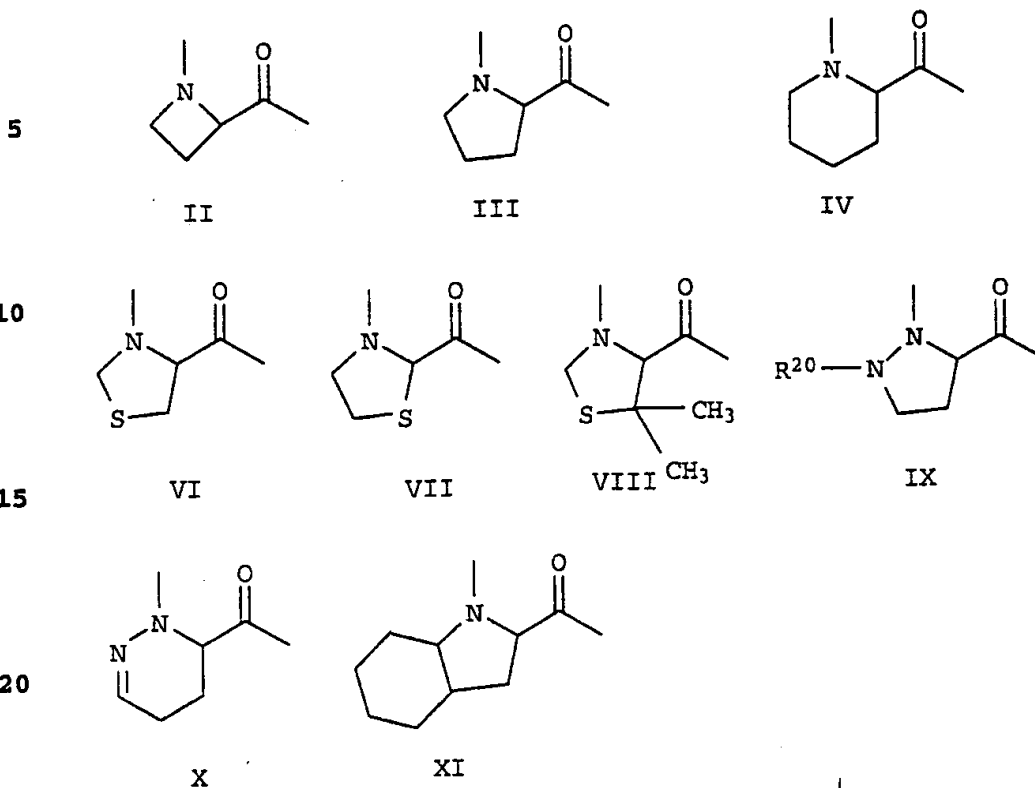
35 R^7 H, $\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl-}$, Phenyl-, welches bis zu drei gleiche oder ver-
 schiedene Reste der Gruppe CH_3- , CF_3- , $\text{CH}_3\text{O-}$, F- oder Cl-
 tragen kann, $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl-}$, welches bis zu vier Methylreste
 tragen kann,

R^8 H, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$,

40

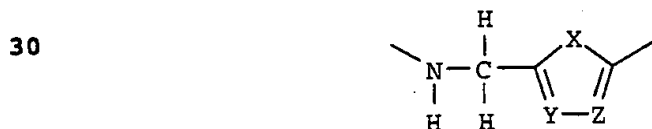
45

D:



25 worin R^{20} H, CH_3 , Bn oder $BnO(CO)-$ bedeutet und
wobei folgendes gilt:

wenn D II, III oder XI ist, dann hat E die Bedeutung:



35 worin

a) im Fall von $X = S, O$ oder NR^{17} ,

Y $-CR^{13}=$ oder $-CH=$ und

Z $-CR^{14}=$ bedeuten

oder

40 Y $-CR^{13}=$ und

Z $-CH=$ bedeuten

oder

45 b) im Fall von $X = NR^{12}$

Y $-CH=$ und

Z $-CH=$ bedeuten

oder

- c) im Fall von $X = S, O$ oder NH ,
 Y $-CR^{15}=$ und
 5 Z $-N=$ bedeuten
 oder
 Y $-N=$ und
 Z $-CR^{15}=$ bedeuten

10 oder

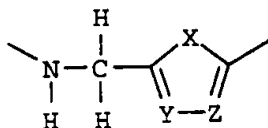
- d) im Fall von $X = NR^{12}$,
 Y $-N=$ und
 Z $-CR^{16}=, -N=$ bedeuten
 15 oder
 Y $-CR^{16}=$ und
 Z $-N=$ bedeuten

und

20

- R^{12} CH_3- oder C_2H_5- ,
 R^{13} $Cl-$, CF_3- oder C_{1-4} -Alkyl-,
 R^{14} $Cl-$, CF_3- oder C_{1-4} -Alkyl-,
 R^{15} CF_3- oder C_{1-4} -Alkyl-,
 25 R^{16} $H-$, CF_3- oder C_{1-4} -Alkyl-,
 R^{17} H, CH_3- oder C_2H_5-
 R^{20} dasselbe wie oben bedeuten, oder

wenn D IV, VI, VII, VIII, IX oder X ist, dann hat E die Bedeutung:
 30



35

worin

- X O, S oder $-NR^{17}-$ bedeutet und worin
 Y $-N=$ und
 40 Z $-CR^{16}=$ oder $-N=$ bedeuten
 oder
 Y $-CR^{16}=$ und
 Z $-N=$ bedeuten
 oder
 45 Y $-CR^{18}=$ und
 Z $-CR^{19}=$ bedeuten

und

R¹⁶, R¹⁷, R²⁰ die oben genannten Bedeutungen besitzen,

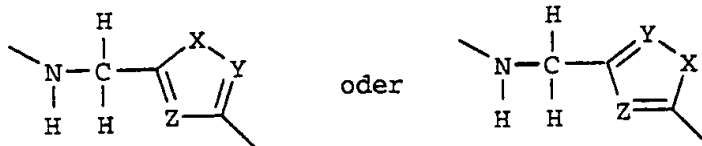
R¹⁸ H-, Cl-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl- und

5 R¹⁹ H-, Cl-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl- bedeuten,

oder

wenn D II, III, IV, VI, VII, VIII, IX, X oder XI ist, dann hat E die Bedeutung:

10



15

worin

a) im Fall von X = S,

Y -CR¹⁸= und

Z -CR¹⁹= bedeuten

20 oder

Y -CR¹⁶= und

Z -N= bedeuten

oder

25

b) im Fall von X = O oder -NR¹²-,

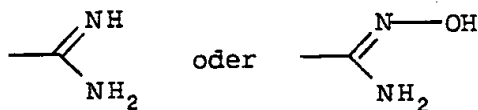
Y -N= oder -CR¹⁶= und

Z -N= oder -CR¹⁸= bedeuten

30 und R¹², R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ die oben genannten Bedeutungen besitzen,

F:

35



sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

Die durch B dargestellten Aminosäurederivate sind vorzugsweise

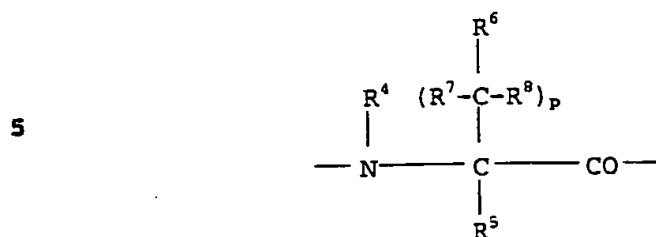
40 (D)-konfiguriert, Azetidincarbonsäure, Prolin bzw. Pipecolinsäure in D sind vorzugsweise (L)-konfiguriert.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen A, B, D, E und F folgende Bedeutung besitzen:

45

A: HOOC-CH₂, HOOC-CH₂-CH₂, HOOC-CH(CH₃), HOOC-CH(C₂H₅)

B:



10 p 0 oder 1,

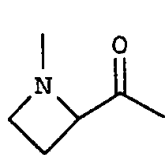
R⁴ H-, CH₃-R⁵ H-, CH₃-R⁶ C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier Methylreste tragen kann, 2-Thienyl-, 3-Indolyl-, 4-Imidazolyl-,

15 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl, Phenyl-, welches bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe CH₃-, CF₃-, CH₃O-, HO-, BnO-, F- oder Cl- tragen kann, Bicyclo[2.2.2]octyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Adamantyl, Indanyl, Decaliny, wobei Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptyl- besonders hervorzuheben sind,

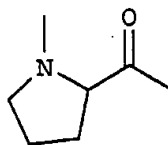
R⁷ H-, CH₃-R⁸ H-, CH₃-

D:

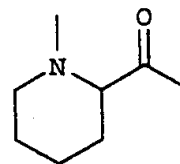
25



II

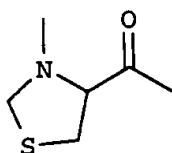


III

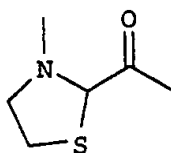


IV

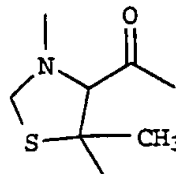
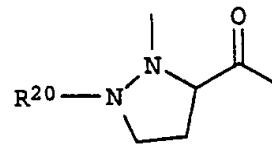
30



VI



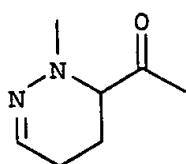
VII

VIII CH₃

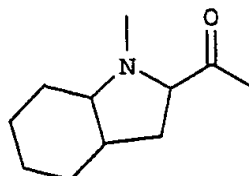
IX

35

40



X



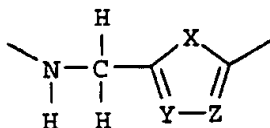
XI

45

worin R^{20} H, $BnO(CO)-$ bedeutet und
wobei folgendes gilt:

wenn D II, III oder XI ist, dann hat E die Bedeutung

5



worin

10 X -S- bedeutet und worin

Y -CH= und

Z -CR¹³= bedeuten
oder

Y -CR¹³= und

15 Z -CH= bedeuten

oder

Y -CR¹⁵= und

Z -N= bedeuten

oder

20 Y -N= und

Z -CR¹⁵= bedeuten

und

25 R¹³ Cl-, CF₃- oder CH₃-

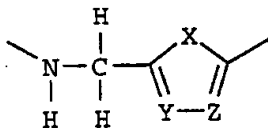
R¹⁵ CF₃- oder CH₃- und

R²⁰ dasselbe wie oben bedeuten,

oder

30 wenn D IV, VI, VII, VIII, IX oder X ist, dann hat E die
Bedeutung:

35



worin

X S, bedeutet und worin

Y -N= und

40 Z -CR¹⁶= bedeuten

oder

Y -CR¹⁶= und

Z -N= bedeuten

oder

45 Y -CR¹³= und

Z -CH= bedeuten

oder

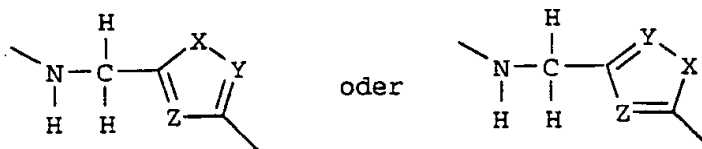
- Y -CH= und
 Z -CR¹³= bedeuten
 oder
 Y -CH= und
 5 Z -CH= bedeuten

und

- R¹³, R²⁰ die oben genannten Bedeutungen besitzen und
 10 R¹⁶ H-, CF₃- oder CH₃-, bedeutet

oder

- wenn D II, III, IV, VI, VII, VIII, IX, X oder XI ist, dann hat E
 15 die Bedeutung:



20

worin entweder

- a) im Fall von X = S,
 25 Y -CH= und
 Z -CR¹⁸= bedeuten
 oder
 Y -CR¹⁶= und
 Z -N= bedeuten
 30 oder
 Y -CR¹⁸= und
 Z -CH= bedeuten

oder

- 35 b) im Fall von X = O oder NCH₃
 Y -CH= und
 Z -CR¹⁶= bedeuten
 oder
 40 Y -CR¹⁶= und
 Z -CH= bedeuten

oder

- 45 c) im Fall von X = -NR¹²-
 Y -N= und
 Z -CR¹⁸= bedeuten

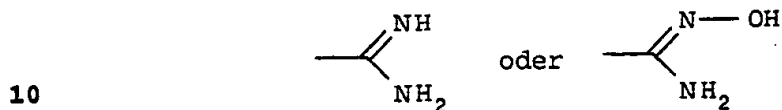
und

R¹² CH₃- oder C₂H₅- und

R¹⁸ H, Cl-, CF₃- oder CH₃- bedeuten, und

5 R¹⁶, R²⁰ die oben genannten Bedeutungen besitzen

F:



sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

Die durch B dargestellten Aminosäurederivate sind vorzugsweise
15 (D)-konfiguriert, Azetidincarbonsäure, Prolin bzw. Pipecolinsäure
in D sind vorzugsweise (L)-konfiguriert.

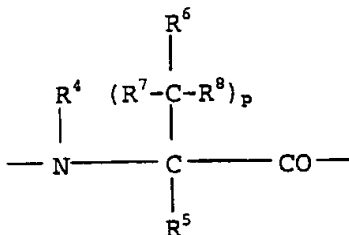
Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen
A, B, D, E und F folgende Bedeutung besitzen:

20

A: HOOC-CH₂, HOOC-CH₂-CH₂, HOOC-CH(CH₃), HOOC-CH(C₂H₅)

B:

25



30

p 0 oder 1,

R⁴ H-,

R⁵ H-,

35 R⁶ C₁₋₈-Alkyl-, 2-Thienyl-, 3-Indolyl-, 4-Imidazolyl-, 2-Pyridyl-,
3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier
Methylreste tragen kann, Phenyl-, welches bis zu drei gleiche
oder verschiedene Reste der Gruppe CH₃-, CF₃-, CH₃O-, HO-,
BnO-, F- oder Cl- tragen kann, Bicyclo[2.2.2]octyl, Bi-
cylo[2.2.1]heptyl, Adamantyl, Indanyl, Decaliny, wobei
40 Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptyl- besonders hervor-
zuheben sind,

R⁷ H,

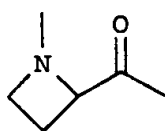
R⁸ H,

45

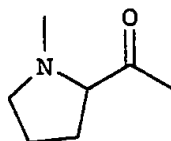
16

D:

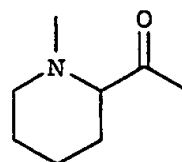
5



II

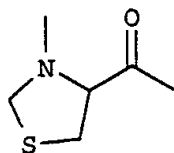


III

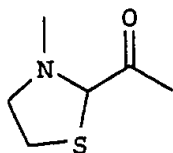


IV

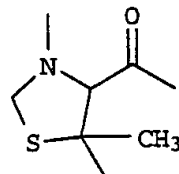
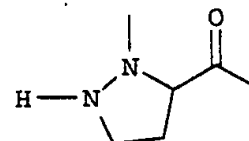
10



VI



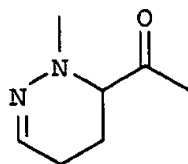
VII

VIII CH₃

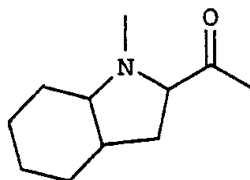
IX

15

20



X



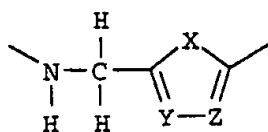
XI

25

wobei folgendes gilt:

wenn D II, III oder XI ist, dann hat E die Bedeutung

30



worin

35 X S bedeutet und

Y -CR¹³= und

Z -CH= bedeuten

oder

Y -CH= und

40 Z -CR¹³= bedeuten,

oder

Y -CR¹⁵= und

Z -N= bedeuten

oder

45 Y -N= und

Z -CR¹⁵= bedeuten

und

R¹³ Cl-, CF₃- oder CH₃- und

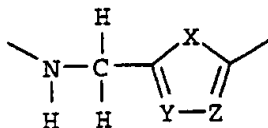
R¹⁵ CF₃- oder CH₃- bedeuten,

5

oder

wenn D IV, VI, VII, VIII, IX oder X ist, dann hat E die Bedeutung

10



worin

15 X S, bedeutet und

Y -N= und

Z -CR¹⁶= bedeuten

oder

Y -CR¹⁶= und

20 Z -N= bedeuten

oder

Y -CH= und

Z -CR¹³= bedeuten

oder

25 Y -CR¹³= und

Z -CH= bedeuten

oder

Y -CH= und

Z -CH= bedeuten

30

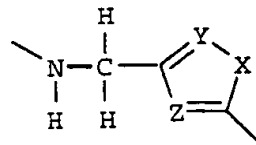
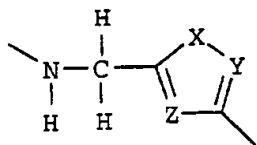
und

R¹³ die oben genannte Bedeutung besitzt und

R¹⁶ H, CF₃- oder CH₃- bedeutet, oder

35 wenn D II, III, IV, VI, VII, VIII, IX, X oder XI ist, dann hat E die Bedeutungen

40



worin

a) im Fall von X = S,

Y -CH= und

45 Z -CR¹⁸= bedeuten

oder

Y -CR¹⁸= und

Z -CH= bedeuten
oder
Y -CR¹⁶= und
Z -N= bedeuten

5

oder

b) im Fall von X = O oder NCH₃

Y -CH= und

10 Z -CR¹⁶= bedeuten
oder

Y -CR¹⁶= und

Z -CH= bedeuten

15 oder

c) im Fall von X = NCH₃

Y -N= und

Z -CR¹⁶= bedeuten

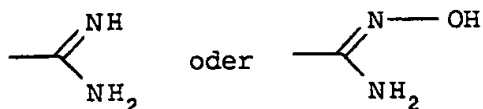
20

und

R¹⁶ die oben genannte Bedeutung besitzt undR¹⁸ H, Cl- CF₃- oder CH₃- bedeutet,

25

F:



30

sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

Die durch B dargestellten Aminosäurederivate sind vorzugsweise

(D)-konfiguriert, Azetidincarbonsäure, Prolin bzw. Pipecolinsäure

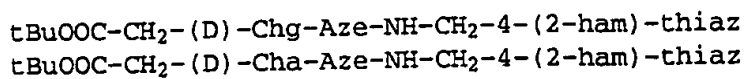
35 in D sind vorzugsweise (L)-konfiguriert.

Außer den in den Beispielen genannten Verbindungen sind folgende
Substanzen ganz besonders hervorzuheben:

HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-5-(2-am-3-CF₃)-thioph40 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(2-am-3-CF₃)-thiophHOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-5-(2-am-4-Me)-thiophHOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-5-(2-am-4-Cl)-thiophHOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-5-(2-am-4-CF₃)-thiophHOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(2-am-4-Me)-thioph45 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(2-am-4-Cl)-thiophHOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(2-am-4-CF₃)-thiophHOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(2-am-3,4-Me₂)-thioph

- HOOC-CH₂-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-2-(4-am)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-2-(5-am)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-2-(4-am)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-2-(4-am)-thioph
5 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-2-(5-am-3-Me)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-2-(5-am-3-Me)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-2-(5-am-3-Cl)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-2-(5-am-3-Cl)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-2-(5-am-4-Me)-thioph
10 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-2-(5-am-4-Me)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-2-(5-am-4-Cl)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-2-(5-am-4-Cl)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Chea-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Cpa-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thioph
15 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am-5-Me)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am-5-Cl)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am-5-CF₃)-thioph
HOOC-CH₂-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thioph
HOOC-CH₂-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thioph
20 HOOC-CH₂-(D)-Chea-Pro-NH-CH₂-4-(2-am)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Cpa-Pro-NH-CH₂-4-(2-am)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-4-(2-am)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-4-(2-am)-thioph
HOOC-CH₂-(D)-Cpg-Pro-NH-CH₂-4-(2-am)-thioph
25 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
MeOOC-CH₂-(D)-Cpa-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
30 HOOC-CH₂-(D)-Cpg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Chea-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
35 HOOC-CH₂-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
HOOC-CH₂-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-am-5-Me)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am-5-Me)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-am-5-CF₃)-thiaz
40 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am-5-CF₃)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(5-am-4-Me)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(5-am-4-Me)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(5-am-4-CF₃)-thiaz
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(5-am-4-CF₃)-thiaz
45 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-isox
HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-oxaz
HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-oxaz

- HOOC-CH₂-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-fur
 HOOC-CH₂-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-fur
 HOOC-CH₂-(D)-Chea-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-fur
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-5-(3-am)-fur
 5 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-5-(3-am)-fur
 HOOC-CH₂-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-5-(3-am)-fur
 HOOC-CH₂-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-5-(3-am)-fur
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-5-(3-am)-fur
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-5-(3-am)-fur
 10 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-2-(4-am-1-Me)-pyrr
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-2-(4-am-1-Me)-pyrr
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am-1-Me)-pyrr
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-2-(4-am-1-Me)-pyrr
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-2-(4-am-1-Me)-pyrr
 15 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-2-(5-am-1-Me)-pyrr
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-2-(5-am-1-Me)-pyrr
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(5-am-1-Me)-pyrr
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-2-(5-am-1-Me)-pyrr
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-2-(5-am-1-Me)-pyrr
 20 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-4-(2-am-1-Me)-pyrr
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-4-(2-am-1-Me)-pyrr
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-4-(2-am-1-Me)-pyrr
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-4-(2-am-1-Me)-pyrr
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-4-(2-am-1-Me)-pyrr
 25 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-5-(3-am-1-Me)-pyraz
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-5-(3-am-1-Me)-pyraz
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(3-am-1-Me)-pyraz
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-5-(3-am-1-Me)-pyraz
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-5-(3-am-1-Me)-pyraz
 30 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-3-(5-am-1-Me)-pyraz
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-3-(5-am-1-Me)-pyraz
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-3-(5-am-1-Me)-pyraz
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-3-(5-am-1-Me)-pyraz
 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-3-(5-am-1-Me)-pyraz
 35 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pic-NH-CH₂-3-(5-am-1-Me)-pyraz
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(3-am)-oxadiaz
 tBuOOC-CH₂-N-BOC-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-oxaz
 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(3-am-4-Cl)-thioph
 EtOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(3-am-4-Cl)-thioph
 40 HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(3-am-4-Me)-thioph
 EtOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(3-am-4-Me)-thioph
 tBuOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-4-(2-ham)-thioph
 tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-4-(2-ham)-thioph
 tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-4-(2-ham)-thioph
 tBuOOC-CH₂-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-4-(2-ham)-thioph
 45 tBuOOCCH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-4-(2-ham)-thiaz
 tBuOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-4-(2-ham)-thiaz



Abkürzungsliste:

5	Adaala:	Adamantylalanin
	Adagly:	Adamantylglycin
	AIBN:	Azobisisobutyronitril
	Ac:	Acetyl
10	am:	Amidino
	Aze:	Azetidincarbonsäure
	Bn:	Benzyl
	bs:	breites Singulett
	Boc:	tert. Butyloxycarbonyl
15	Bu:	Butyl
	Cbz:	Benzyloxycarbonyl
	Cha:	Cyclohexylalanin
	Chea:	Cycloheptylalanin
	Cheg:	Cycloheptylglycin
20	Chg:	Cyclohexylglycin
	Cog:	Cyclooctylglycin
	Cpa:	Cyclopentylalanin
	Cpg:	Cyclopentylglycin
	d:	Dublett
25	DC:	Dünnschichtchromatographie
	DCC:	Dicyclohexylcarbodiimid
	Dch:	Dicyclohexylalanin
	Dcha:	Dicyclohexylamin
	DCM:	Dichlormethan
30	Dep:	4,5-Dehydropipecolinsäure
	DMF:	Dimethylformamid
	DIPEA:	Diisopropylethylamin
	Dpa:	Diphenylalanin
	EDC:	N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-
35		Hydrochlorid
	Et:	Ethyl
	Eq:	Äquivalente
	Gly:	Glycin
	fur:	Furan
40	ham:	Hydroxyamidino
	HOSucc:	Hydroxysuccinimid
	HPLC:	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
	imi:	Imidazol
	iPr:	iso-Propyl
45	isox:	Isoxazol
	Leu:	Leucin
	Lsg:	Lösung

Me:	Methyl
α -MeCha:	α -Methylcyclohexylalanin
β, β -Me ₂ Cha:	2-Amino-3-cyclohexyl-3-methyl-buttersäure oder β, β -Dimethylcyclohexylalanin
5 4-MeCha:	(4-Methylcyclohex-1-yl)alanin
γ -MeCha:	(1-Methylcyclohex-1-yl)alanin
3,3-Me ₂ Cha:	(3,3-Dimethylcyclohex-1-yl)alanin
4-MeChg:	(4-Methylcyclohex-1-yl)glycin
3,3-Me ₂ Chg:	(3,3-Dimethylcyclohex-1-yl)-glycin
10 MPLC:	Mitteldruckflüssigkeitschromatographie
MTBE:	Methyl-tert.-butyl-ether
NBS:	N-Bromsuccinimid
Nog:	Norbornylglycin
Ohind:	(2)-Octahydroindol-2-carbonsäure
15 Oxadiaz:	1,2,4-Oxadiazol
Oxaz:	Oxazol
Ph:	Phenyl
Phe:	Phenylalanin
Pic:	Pipecolinsäure
20 PPA:	Propylphosphonsäureanhydrid
Pro:	Prolin
Py:	Pyridin
pydaz:	(3S)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-carbonsäure
Pyr:	3,4-Dehydroprolin
25 pyraz:	Pyrazol
pyrr:	Pyrrol
pyzo-3:	(3S)pyrazolidin-3-carbonsäure
q:	Quartett
RT:	Raumtemperatur
30 RP-18:	Reversed Phase C-18
s:	Singulett
sbr:	Singulett breit
t:	Triplett
t:	tertiär
35 tBu:	tertiär-Butyl
tert:	tertiär
TBAB:	Tetrabutylammoniumbromid
TEA:	Triethylamin
TFA:	Trifluoressigsäure
40 TFFA:	Trifluoressigsäureanhydrid
thiaz:	Thiazol
thioph:	Thiophen
Thz-2:	Thiazolidin-2-carbonsäure
Thz-4:	Thiazolidin-4-carbonsäure
45 5,5-Me ₂ Thz-4:	(4S)-5,5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure
TOTU:	O-(Cyan-ethoxycarbonylmethylen)-amino-]- N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat

triaz: 1,2,4-Triazol
 Z: Benzyloxycarbonyl

In der Beschreibung und den Ansprüchen gelten für die einzelnen
 5 Substituenten folgende Definitionen:

- Der Term "Cycloalkyl" für sich oder als Teil eines anderen
 Substituenten beinhaltet gesättigte oder cyclische Kohlenwasser-
 stoffgruppen, die die angegebene Anzahl von Kohlenstoffatomen
 10 enthalten. C₃₋₈-Cycloalkyl bezieht sich auf gesättigte ali-
 cyclische Ringe mit 3 bis 8 C-Atomen wie z.B. Cyclopropyl, Cyclo-
 butyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 4-Methyl-cyclohexyl, Cycloheptyl
 oder Cyclooctyl.
- 15 Der Term "Alkyl" für sich oder als Teil eines anderen
 Substituenten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-
 Radikal der jeweils angegebenen Länge. So bedeutet C₁₋₄-Alkyl z.B.
 Methyl, Ethyl, 1-Propyl, 2-Propyl, 2-Methyl-2-propyl, 2-Methyl-1-
 propyl, 1-Butyl, 2-Butyl, C₁₋₆-Alkyl z.B. C₁₋₄-Alkyl, Pentyl,
 20 1-Pentyl, 2-Pentyl, 3-Pentyl, 1-Hexyl, 2-Hexyl, 3-Hexyl,
 4-Methyl-1-pentyl oder 3,3-Dimethyl-butyl. C₁₋₈-Alkyl bedeutet zu-
 sätzlich zu den für C₁₋₄-Alkyl angegebenen Resten z.B. C₁₋₆-Alkyl,
 Heptyl oder Octyl.
- 25 Der Term "Alkoxy" für sich oder als Teil eines anderen Substitu-
 enten bedeutet ein lineares oder verzweigtes Alkylketten-Radikal,
 das die jeweils angegebene Länge hat und über ein Sauerstoffatom
 an die jeweilige Stammverbindung gebunden ist. So bedeutet
 C₁₋₄-Alkoxy z.B. Methoxy, Ethoxy, 1-Propoxy, 2-Propoxy,
 30 2-Methyl-2-propoxy, 2-Methyl-1-propoxy, 1-Butoxy, 2-Butoxy.

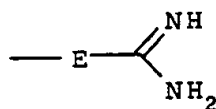
Gegenstand der Erfindung sind weiter Verbindungen, die das Struk-
 turelement



- enthalten, worin D und E die oben angegebene Bedeutung besitzen
 und sich am Stickstoffatom von Baustein D ein Wasserstoffatom,
 40 eine Schutzgruppe, eine gegebenenfalls substituierte natürliche
 oder unnatürliche Aminosäure, eine gegebenenfalls substituierte
 Carbonsäure oder ein gegebenenfalls substituierter Alkylrest
 befindet. Das Strukturfragment ist als Bestandteil von Serin-
 protease-Inhibitoren und insbesondere von Thrombin- und
 45 Kallikreininhibitoren wertvoll.

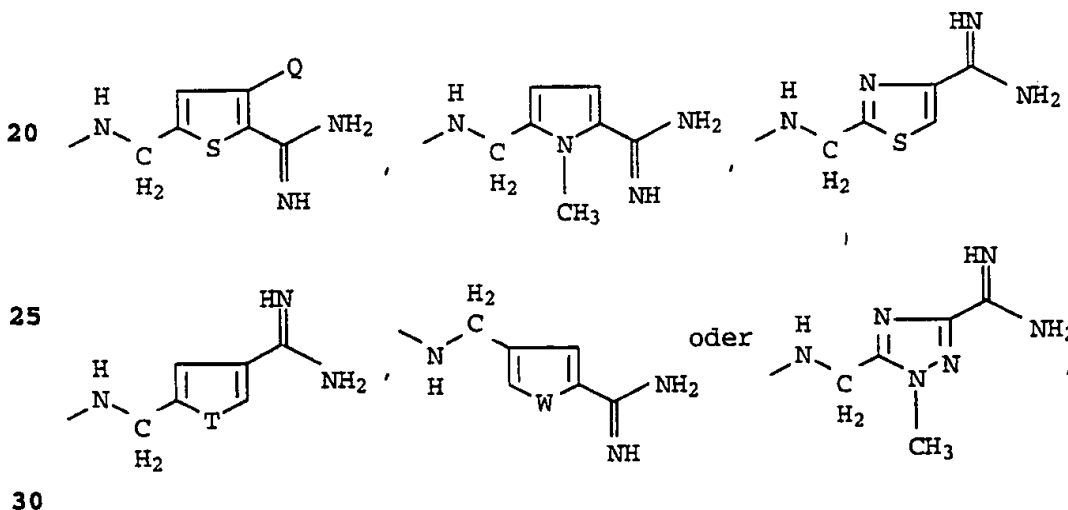
Gegenstand der Erfindung sind auch Verbindungen, die das Strukturelement

5



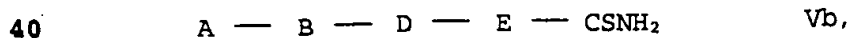
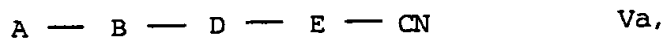
enthalten, worin E die oben genannte angegebene Bedeutung besitzt und sich am Stickstoffatom von NR⁹ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe, eine gegebenenfalls substituierte natürliche oder
 10 unnatürliche Aminosäure, eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäure oder ein gegebenenfalls substituierter Alkylrest befindet.

Schließlich sind Gegenstand der Erfindung auch Verbindungen, die
 15 eines der folgenden Strukturelemente besitzen.



worin Q CH₃ oder Cl; T NCH₃, O oder S; und W NCH₃ oder S bedeuten.

Gegenstand der Erfindung sind weiter die Zwischenprodukte der
 35 Formel Va und Vb



worin A, B, D und E die oben angegebene Bedeutung besitzen.

Die neuen Zwischenprodukte dienen zur Herstellung der
 45 Verbindungen I und sind wertvolle Bausteine für die Synthese von Serinprotease-Inhibitoren.

Die Verbindungen der Formel I können als solche oder in Form ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Säuren vorliegen. Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure, Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin.

- 10 Ist in den Verbindungen der Formel I R^1 gleich C_{1-6} -Alkyl-OOC, Aryl- C_{0-4} -alkyl-OOC und/oder F gleich Hydroxyamidin, so können diese Verbindungen in vivo als Prodrugs wirken, aus welchen auf enzymatischem Weg die entsprechenden Carbonsäuren $R^1 = \text{HOOC-}$ bzw. die entsprechenden Amidine
- 15 F = $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ entstehen.

Unter Prodrugs der Verbindungen der allgemeinen Formel I werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo zu den pharmakologisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I verstoffwechselt werden. Die kann z.B. durch den first-pass-Metabolismus in der Leber geschehen.

Die neuen Verbindungen der Formel I sind kompetitive Inhibitoren von Trypsin-ähnlichen Serinproteasen, besonders von Thrombin, sowie weiter von Kininogenasen wie Kallikrein. Sie lassen sich bei folgenden Indikationen einsetzen:

- Krankheiten, deren Pathomechanismus direkt oder indirekt auf der proteolytischen Wirkung von Thrombin beruht,
- 30
- Krankheiten, deren Pathomechanismus auf der thrombinabhängigen Aktivierung von Rezeptoren und Signaltransduktionen beruht,
- 35 - Krankheiten, die mit Stimulation [z.B. durch PAI-1, PDGF (platelet derived growth factor), P-Selectin, ICAM-1, Tissue Factor] oder Inhibition (z.B. NO-Synthese in Glattmuskelzellen) von Genexpressionen in Körperzellen einhergehen,
- 40 - Krankheiten, die auf der mitogenen Wirkung von Thrombin beruhen,
- Krankheiten, die auf einer thrombinabhängigen Kontraktilitäts- und Permeabilitätsveränderung von Epithelzellen (z.B. Gefäßendothelzellen) beruhen,
- 45

- thrombinabhängige, thromboembolische Ereignisse wie tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myocard- oder Cerebralinfarkt, Vorhofflimmern, Bypassverschluß,
- 5 - disseminierte intravasale Koagulation (DIC),
- Reokklusion und zur Verkürzung der Reperfusionszeit bei Komedikation mit Thrombolytika wie Streptokinase, Urokinase, Prourokinase, t-PA, APSAC, Plasminogenaktivatoren aus den
- 10 Speicheldrüsen von Tieren sowie die rekombinanten und mutierten Formen all dieser Substanzen,
- das Auftreten von früher Reokklusion und später Restenosierung nach PTCA,
- 15 - die thrombinabhängige Proliferation von Glattmuskelzellen,
- die Akkumulation aktiven Thrombins im ZNS (z.B. bei M. Alzheimer),
- 20 - das Tumorwachstum sowie gegen die Adhäsion und Metastasierung von Tumorzellen.

Insbesondere lassen sich die neuen Verbindungen zur Therapie und

25 Prophylaxe von thrombinabhängigen thromboembolischen Ereignissen wie tiefen Venenthrombosen, Lungenembolien, Myocard- oder Cerebralinfarkten und instabiler Angina, weiterhin zur Therapie der Disseminierten Intravasalen Koagulation (DIC) einsetzen. Weiter eignen sie sich zur Kombinationstherapie mit Thrombolytika wie

30 Streptokinase, Urokinase, Prourokinase, t-PA, APSAC und anderen Plasminogenaktivatoren zur Verkürzung der Reperfusionszeit und Verlängerung der Reokklusionszeit.

Weitere bevorzugte Anwendungsgebiete sind die Verhinderung throm-

35 binabhängiger früher Reokklusion und später Restenosierung nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie, die Verhinderung thrombininduzierter Proliferation glatter Muskelzellen, die Verhinderung der Akkumulation aktiven Thrombins im ZNS (z.B. bei M. Alzheimer), die Tumorbekämpfung und die Verhinderung von

40 Mechanismen, die zu Adhäsion und Metastasierung von Tumorzellen führen.

Die neuen Verbindungen lassen sich auch zur Beschichtung von künstlichen Oberflächen wie Hämodialysemembranen und den

45 dazu erforderlichen Schlauchsystemen und Leitungen sowie von Oxygenatoren der extravasalen Zirkulation, Stents und Herzklappen verwenden.

Die neuen Verbindungen lassen sich weiter bei Krankheiten einsetzen, deren Pathomechanismus direkt oder indirekt auf der proteolytischen Wirkung von Kininogenasen, insbesondere Kallikrein beruht z.B. bei Entzündungskrankheiten wie Asthma, Pan-
5 kreatitis, Rhinitis, Arthritis, Urticaria und anderen inneren Entzündungskrankheiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperi-
10 toneal, rektal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die täg-
15 liche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 10 und 2000 mg bei oraler Gabe und zwischen etwa 1 und 200 mg bei parenteraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Depotform gegeben werden.

20 Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit
25 den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.:
30 Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gew.-%.

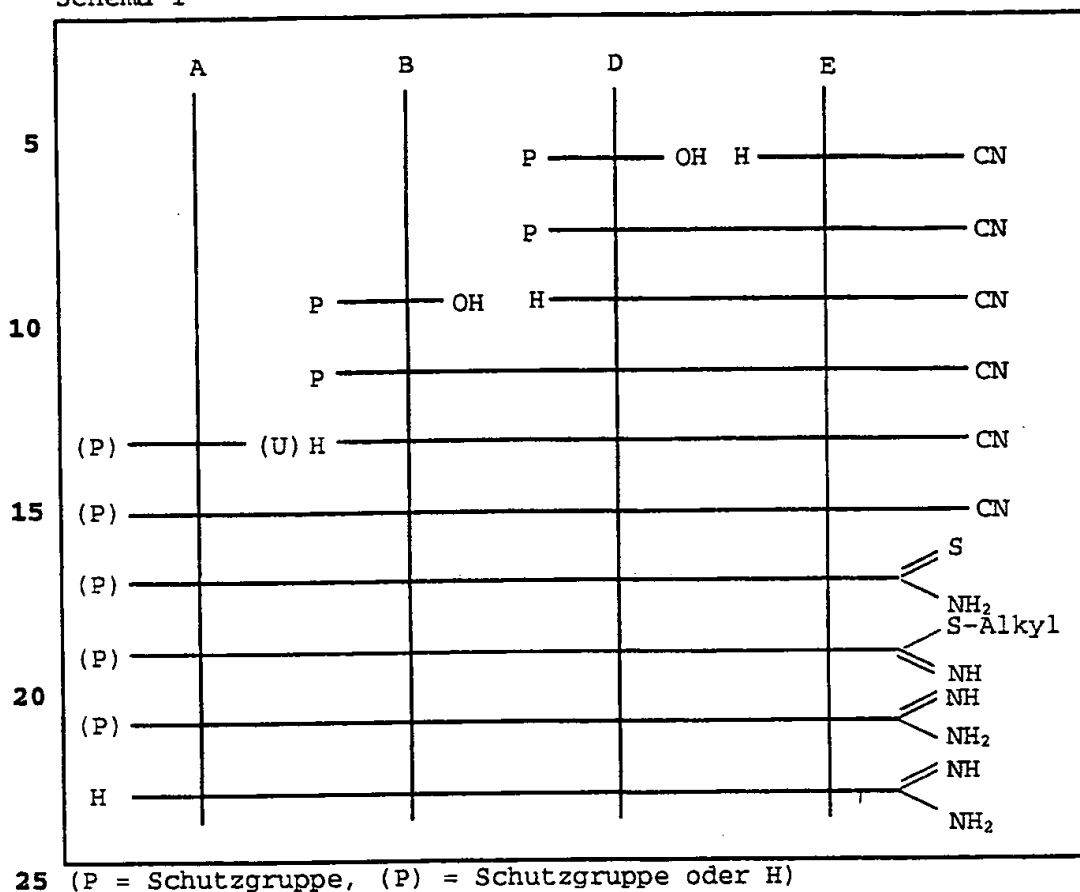
Experimenteller Teil

35

Die Verbindungen der Formel I lassen sich entsprechend Schemata I-III darstellen.

Die Bausteine A, B, D und E werden vorzugsweise vorher separat
40 aufgebaut und in geeignet geschützter Form (siehe Schema I-III) eingesetzt.

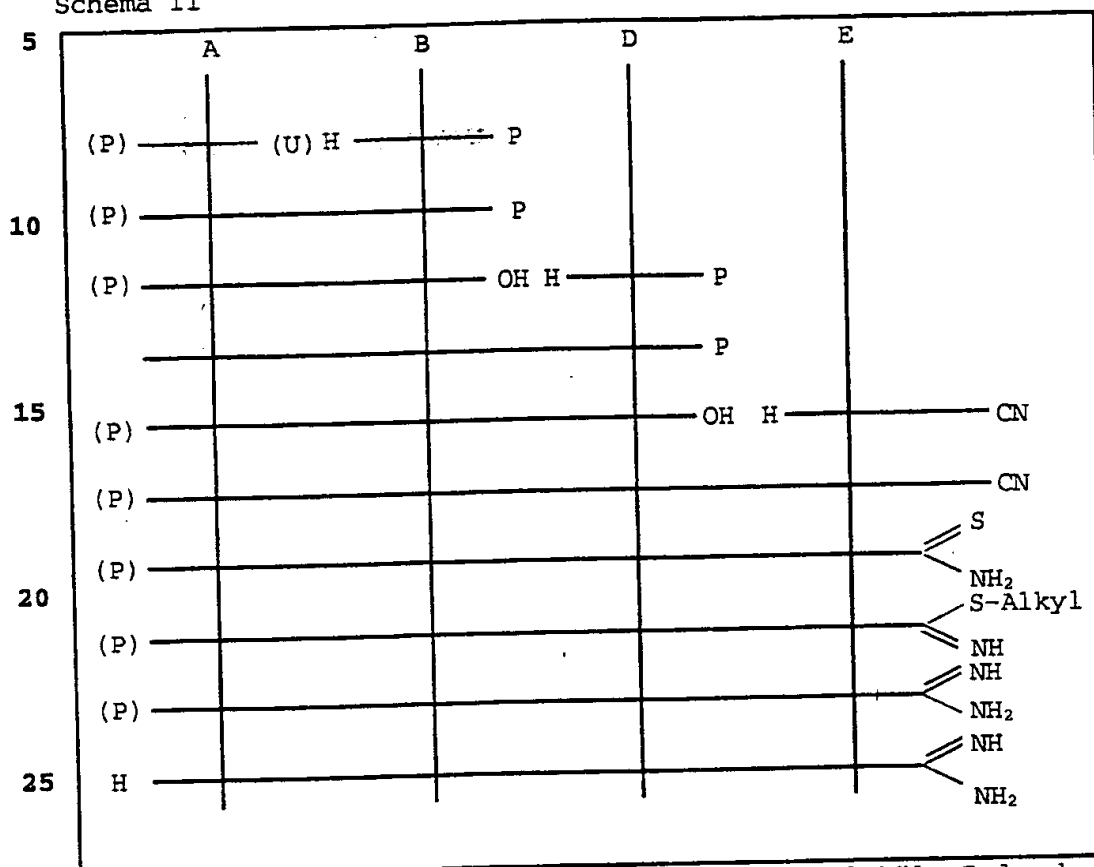
Schema I



- Schema I beschreibt den linearen Aufbau des Moleküls I durch Kupplung des Amins H-E-CN mit der N-geschützten Aminosäure P-D-OH zu P-D-E-CN, Abspaltung der N-terminalen Schutzgruppe zu H-D-E-CN, Kupplung mit der N-geschützten Aminosäure P-B-OH zu P-B-D-E-CN, Abspaltung der Schutzgruppe P zu H-B-D-E-CN, anschließende Alkylierung mit dem gegebenenfalls geschützten (P)-A-U-Baustein (U = Abgangsgruppe) oder reduktive Alkylierung mit (P)-A'-U (U = Aldehyd, Keton) oder Michael-Addition mit einem geeignetem (P)-A"-C=C-Derivat zu (P)-A-B-D-E-CN. Die Umwandlung der Nitrilfunktion in die Amidgruppe erfolgt entweder über die klassische Pinner-Synthese (R. Boder, D.G. Neilson, Chem. Rev. 1962, 61, 179) oder über eine modifizierte Pinner-Synthese, die über Imino-thioestersalze als Zwischenstufe abläuft (H. Vieweg et al., Pharmazie 1984, 39, 226) oder direkt nach der Methode von A. Eschenmoser Helv. Chim. Acta 69 (1986) 1224. Anschließend werden im Molekül noch vorhandene Schutzgruppen vorzugsweise durch saure Hydrolyse abgespalten.
- 45 Wird der Baustein E als H-E-CONH₂ in der Synthese eingebaut, so erfolgt auf einer der geschützten Zwischenstufen die Dehydratisierung der Amid- zur Nitrilfunktion oder die Umwandlung in die

Thioamidfunktionen. Alternativ dazu kann der Baustein E als H-E-CSNH₂ in die Synthese eingesetzt werden.

Schema II

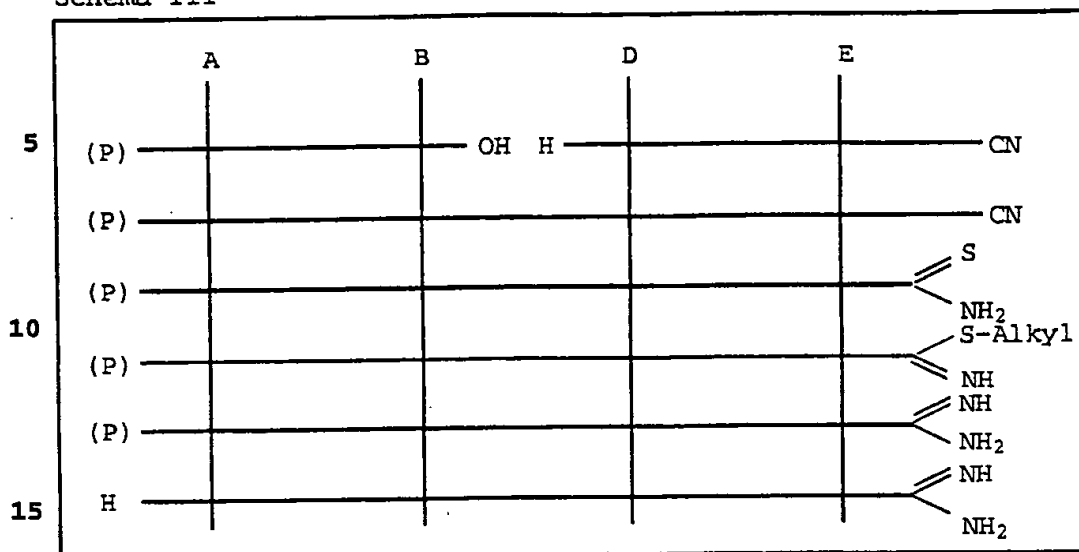


Schema II beschreibt den linearen Aufbau des Moleküls I durch Alkylierung, reduktive Aminierung oder Michael-Addition von H-B-P an entsprechend geeignete gegebenenfalls geschützte A-Bausteine zu (P)-A-B-P, Abspaltung der C-terminalen Schutzgruppe zu (P)-A-B-OH, Kupplung mit H-D-P zu (P)-A-B-D-P, Abspaltung der C-terminalen Schutzgruppe zu (P)-A-B-D-OH, Kupplung mit H-E-CN zu (P)-A-B-D-E-CN und Umsetzung dieses Zwischenprodukts zum Endprodukt analog Schema I.

Bei Verbindungen (P)-A-B-P mit noch freier NH-Funktion an B muß diese vor Abspaltung der C-terminalen Schutzgruppe noch mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen werden. Die jeweils verwendeten Schutzgruppen müssen orthogonal zueinander sein.

Alternativ zum H-E-CN-Baustein kann auch H-E-CONH₂, H-E-CSNH₂, H-E-C(NH)NH₂, H-E-C(NP)NH₂, H-E-C(NP)NHP eingesetzt werden, wobei im ersten Fall das gekoppelte Zwischenprodukt (P)-A-B-D-E-CONH₂ zu (P)-A-B-D-E-CN dehydratisiert oder z. B. mittels Lawesson's Reagenz direkt in (P)-A-B-D-E-CSNH₂ umgewandelt wird.

Schema III



Schema III beschreibt einen sehr effizienten Weg zur Darstellung der Verbindungen I durch eine konvergente Synthese. Die entsprechend geschützten Bausteine (P)-A-B-OH und H-D-E-CN werden miteinander gekuppelt und das entstandene Zwischenprodukt (P)-A-B-D-E-CN analog Schema I zum Endprodukt umgesetzt.

Alternativ zu H-D-E-CN kann auch H-D-E-CONH₂ oder H-D-E-CSNH₂ eingesetzt werden, wobei im ersten Fall das gekoppelte Zwischenprodukt (P)-A-B-D-E-CONH₂ zu (P)-A-B-D-E-CN dehydratisiert oder in (P)-A-B-D-E-CSNH₂ überführt wird.

Als N-terminale Schutzgruppen werden Boc, Cbz oder Fmoc, vorzugsweise Boc eingesetzt, C-terminale Schutzgruppen sind Methyl, tert.-Butyl und Benzyl. Sind mehrere Schutzgruppen im Molekül vorhanden, so müssen diese orthogonal zueinander sein, wenn sie nicht gleichzeitig abgespalten werden sollen.

Die erforderlichen Kupplungsreaktionen sowie die üblichen Reaktionen der Schutzgruppeneinführung und -abspaltung werden nach Standardbedingungen der Peptidchemie durchgeführt (siehe M. Bodanszky, A. Bodanszky "The Practice of Peptide Synthesis", 2. Auflage, Springer Verlag Heidelberg, 1994).

Boc-Schutzgruppen werden mittels Dioxan/HCl oder TFA/DCM, Cbz-Schutzgruppen hydrogenolytisch oder mit HF abgespalten. Die Verseifung von Esterfunktionen erfolgt mit LiOH in einem alkoholischen Lösungsmittel oder in Dioxan/Wasser. t-Butylester werden mit TFA oder HCl gespalten.

Die Reaktionen wurden mittels DC kontrolliert, wobei üblicherweise folgende Laufmittel benutzt wurden:

- A. DCM/MeOH 95:5
- 5 B. DCM/MeOH 9:1
- C. DCM/MeOH 8:2
- D. DCM/MeOH/50 %ig HOAc 40:10:5
- E. DCM/MeOH/50 %ig HOAc 35:15:5

- 10 Sofern säulenchromatographische Trennungen erwähnt werden, waren dies Trennungen über Kieselgel, für die die oben genannten Laufmittel verwendet wurden.

- Reversed phase HPLC Trennungen wurden mit Acetonitril/Wasser und
15 HOAc Puffer durchgeführt.

Sämtliche Reaktionen wurden routinemäßig unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

- 20 Die Ausgangsverbindungen lassen sich nach folgenden Methoden herstellen:

- Als Bausteine A werden für die Alkylierung z.B. α -Bromessigsäure-tert.-butylester, β -Brompropionsäure-tert.-butylester, α -Brompropionsäure-tert.-butylester, γ -Brombuttersäure-tert.-butylester, α -Brombuttersäure-tert.-butylester, THP-geschütztes Bromethanol, THP-geschütztes γ -Brompropanol, α -Brom- γ -butyrolacton, für die reduktive Aminierung z.B. Dihydroxyaceton, Acetondicarbonsäuredi-tert.-butylester und für die Michael-Addition z.B. Acrylsäure-
30 tert.-butylester, Methacrylsäure-tert.-butylester, Fumarsäuredi-tert.-butylester, eingesetzt. Die genannten tert.-Butylester werden, soweit sie nicht käuflich zu erwerben sind, analog G. Uray, W. Lindner, Tetrahedron 1988, 44, 4357-4362 hergestellt.

- 35 B-Bausteine:

- Für die allgemeine und spezielle Synthese von Aminosäuren stehen in der Literatur vielfältige Möglichkeiten zur Verfügung. Eine Übersicht hierzu bietet u.a. Band E16d/Teil 1 - Houben-Weyl,
40 S. 406 ff.

Häufig eingesetzte Edukte waren Benzophenoniminessigsäureethylester, Acetamidomalonsäurediethylester und Isonitrilelessigsäureethylester.

Die Darstellung verschiedener racemischer Glycin- und Alaninderivate erfolgte z.B. ausgehend von Isonitrilessigsäureethylester und einem entsprechenden Keton bzw. Aldehyd (siehe H.-J. Prätorius, J. Flossdorf, M.-R. Kula Chem. Ber. 1975, 5 108, 3079).

Die Synthesen von Cyclooctylglycin, Cycloheptylglycin, 2-Norbornylglycin, Adamantylalanin, γ -Methylcyclohexylalanin, 4-Isopropylcyclohex-1-yl-alanin, 4-Methylcyclohex-1-yl-alanin, 4-Methylcyclohex-1-ylglycin, Cycloheptylalanin und Cyclopentylalanin wurden über die entsprechenden 2-Formylamino-acrylsäureethylester (U. Schöllkopf und R. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1174 bzw. H.-J. Prätorius, J. Flossdorf, M. Kula, Chem. Ber. 1985, 108, 3079) ausgehend von Isocyanessigsäureethylester mit den jeweiligen Carbonylverbindungen Cyclooctanon, Cycloheptanon, 2-Norbornanon, 1-Formyladamantan, 1-Formyl-1-methyl-cyclohexan, 1-Formyl-4-isopropyl-cyclohexan, 1-Formyl-4-methyl-cyclohexan, 4-Methylcyclohexanon, Formylcycloheptan und Formylcyclopentan nach folgenden allgemeinen Vorschriften durchgeführt:

20

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 2-Formylaminoacrylsäureethylester:

Zu 100 m Kalium-tert.-butylat in 150 mL THF tropfte man bei 0 bis -10°C die Lösung von 100 m Isocyanessigsäureethylester in 50 mL THF. Nach 15 min fügte man bei gleicher Temperatur 100 mmol der entsprechenden Carbonylverbindung in 50 mL THF zu, ließ die Reaktionsmischung langsam auf RT ansteigen und zog das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wurde mit 50 mL Wasser, 100 mL Essigsäure und 100 mL DCM vermischt und das Produkt mit DCM extrahiert. Die DCM-Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Die fast rein anfallenden Produkte konnten im Bedarfsfall säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Gemische aus Ether/Petrolether) weiter gereinigt werden.

Allgemeine Vorschrift der Aminosäurehydrochloride ausgehend von den 2-Formylamino-acrylsäureethylestern:

100 m der 2-Formylamino-acrylsäureethylester wurden mit Pd/C (10 %)-Wasserstoff in 200 mL Eisessig bis zur vollständigen Umsetzung hydriert. Dann wurde der Katalysator abfiltriert, die Essigsäure so weit wie möglich am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand in 200 mL halbkonzentrierter Salzsäure 5 h zum Rückfluß erhitzt. Man zog die Salzsäure am Rotationsverdampfer ab, trocknete das Produkt bei 50°C im Vakuum und wusch mehrmals

mit Ether nach. Die Hydrochloride fielen als schwach gefärbte Kristalle an.

- Ausgehend von 18,9 g (150 mmol) Cyclooctanon erhielt man 25,0 g
5 Cyclooctylglycin-hydrochlorid. Ausgehend von 22,4 g (200 mmol) Cycloheptanon erhielt man 36,2 g Cycloheptylglycin-hydrochlorid. Ausgehend von 16,5 g (150 mmol) 2-Norbornanon erhielt man 26,6 g 2-Norbornylglycin-hydrochlorid. Ausgehend von 19,7 g (120 mmol) 1-Formyladamantan erhielt man 26,0 g Adamantylalanin-hydro-
10 chlorid. Ausgehend von 12,6 g (100 mmol) 1-Formyl-1-methyl-cyclohexan erhielt man 16,6 g γ -Methylcyclohexylalanin-hydrochlorid. Ausgehend von 16,8 g (150 mmol) 4-Methylcyclohexanon erhielt man 25,9 g 4-Methylcyclohexylglycin-hydrochlorid. Ausgehend von 15 g trans-1-Formyl-4-methylcyclohexan erhielt man 18 g trans-4-
15 Methylcyclohex-1-yl-alanin-hydrochlorid. Ausgehend von 9 g 3,3-Dimethyl-1-formylcyclohexan erhielt man 10 g 3,3-Dimethyl-cyclohex-1-yl-alaninhydrochlorid.

- Der für die Synthese benötigte Aldehyd, 1-Formyl-3,3-dimethyl-
20 cyclohexan, wurde in Anlehnung an Moskal und Lensen (Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1987, 106, 137-141) dargestellt:

- Eine Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan (72 mL, 115 mmol) wurde innerhalb von 10 min bei -60°C zu einer gerührten Lösung von Di-
25 ethylisocyanomethylphosphonat (17 mL, 105 mmol) in 280 mL wasserfreiem Diethylether getropft. Die entstandene Suspension wurde 15 min bei -60°C nachgerührt und innerhalb von 10 min mit einer Lösung von 3,3-Dimethylcyclohexanon (13 g, 105 mmol) in 100 mL wasserfreiem Diethylether versetzt, wobei die Temperatur unter
30 -45°C gehalten wurde. Man ließ das Reaktionsgemisch auf 0°C kommen, rührte 90 min bei dieser Temperatur und gab vorsichtig 150-200 mL 38 %ige wäßrige Salzsäure hinzu. Zur vollständigen Hydrolyse wurde 15 h lang bei Raumtemperatur heftig gerührt. Man trennte die organische Phase ab, wusch sie mit je 200 mL
35 Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Man trocknete über Magnesiumsulfat, filtrierte ab und engte am Rotationsverdampfer ein, um die Lösungsmittel zu entfernen. Der erhaltene Rückstand wurde ohne weitere Reinigung als Ausgangsmaterial für die Synthese der
40 Aminosäure eingesetzt.

- Die Darstellung von Cyclopentylglycin erfolgte durch Hydrolyse mit 6N Salzsäure von N-Acetyl-(D,L)-cyclopentylglycine, welches entsprechend der Literaturvorschrift von J.T. Hill und F.W. Dunn,
45 J. Org. Chem. 30(1965), 1321 hergestellt wurde.

Boc-(D)- α -Methyl-cyclohexylalanin

3,4 g (12,2 mmol) Boc-(D)- α -Methyl-Phe-OH wurden in 100 mL MeOH bei 50°C in Gegenwart von 250 mg 5-%igem Rh auf Al_2O_3 24 h bei
5 10 bar mit Wasserstoff hydriert. Man erhielt nach Filtration und Abziehen des Lösungsmittels 2,8 g Boc-(D)- α -Methyl-Cha-OH.
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ in ppm): 12 (sehr breites Signal, COOH); 1,7-0,8 (25 H; 1,35 (s, Boc), 1,30 (s, Me))

- 10 Boc-(3-Ph)-Pro-OH wurde analog einer Vorschrift von J.Y.L. Chung et al. (J.Y.L. Chung et al. J.Org.Chem. 1990, 55, 270) synthetisiert.

Darstellung von Boc-1-Tetralinylglycin

15

Boc-1-Tetralinylglycin wurde ausgehend von 1,2-Dihydronaphthalin dargestellt. 1,2-Dihydronaphthalin wurde zunächst mit HBr in 1-Tetralylbromid überführt (analog J. Med. Chem. 1994, 37, 1586). Anschließend wurde das Bromid mit Acetamidomalonsäurediethylester
20 umgesetzt, hydrolytisch gespalten und die erhaltene α -Aminosäure unter Standardbedingungen in die Boc geschützte Form überführt. Eine weitere Darstellungsmöglichkeit wird von E. Reimann und D. Voss beschrieben (E. Reimann; D. Voss Arch. Pharm 1977, 310, 102).

25

Darstellung von Boc-(D,L)-Dch-OH

Boc-(D,L)-Dpa-OH (1 mmol) wurde in 12 mL MeOH zusammen mit katalytischen Mengen von 5 % Rh/ Al_2O_3 bei 5 bar hydriert. Nach
30 Filtration und Entfernen des Solvens im Vakuum erhielt man das Produkt in quantitativer Ausbeute.

Darstellung von H-(D,L)-Chea-OH

- 35 4,0 g Cycloheptylmethylmethansulfonat (19,39 mmol), hergestellt aus Cycloheptylmethanol und Methansulfonsäurechlorid, wurden zusammen mit 4,9 g Benzophenonimino-glycinethylester (18,47 mmol), 8,9 g trockenem fein gepulvertem Kaliumcarbonat (64,65 mmol) und 1 g Tetrabutylammoniumbromid (3 mmol) in 50 mL trockenem Aceto-
40 nitril 10 h in Inertgasatmosphäre auf Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Kaliumcarbonat abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingedampft, und das Rohprodukt direkt mit 20 mL 2N Salzsäure in 40 mL Ethanol 1,5 h unter Rühren bei RT hydrolisiert. Nach Verdünnen der Reaktionslösung wurde mit Essigester im sauren Bereich
45 Benzophenon extrahiert, anschließend im alkalischen Bereich (pH = 9) H-D,L-Chea-OEt mit DCM extrahiert, die Lösung über Magnesium-

sulfat getrocknet und einrotiert. Ausbeute 3,7 g $\hat{=}$ 95 % der Theorie.

Die Darstellung von Boc-(D,L)-(3,4,5-(MeO)₃)Phe-OH erfolgte durch Alkylierung von Benzophenonimino-glycinethylester mit Trimethoxybenzylchlorid, anschließender Boc-Schutzgruppeneinführung und Esterverseifung.

Die Darstellung von H-(D,L)- β , β -Me₂Cha-OH erfolgte nach U. Schöllkopf, R. Meyer, L. Ann. Chem. 1977, 1174-82.

Die genannten Aminosäuren wurden nach allgemein bekannten Verfahren mit Di-tert.-butyl-dicarbonat in Wasser/Dioxan in die jeweils Boc-geschützte Form überführt und anschließend aus Essigester/Hexan-Gemischen umkristallisiert oder säulenchromatographisch über Kieselgel (Laufmittel: Essigester/Petrolether-Gemische) gereinigt.

Die Boc-geschützten Aminosäuren wurden als B-Bausteine entsprechend Schema I eingesetzt.

Die genannten Aminosäuren wurden als B-Bausteine teilweise auch in die entsprechenden Benzylester überführt und mit den entsprechend geschützten A-Bausteinen verknüpft. Bei Verbindungen mit noch freier N-H-Funktion wurde diese anschließend mit einer Boc-Gruppe geschützt, die Benzylestergruppe abhydriert und der Baustein A-B-OH durch Kristallisation, Salzfällung bzw. Säulenchromatographie gereinigt. Dieser Weg ist exemplarisch für tBuOOC-CH₂-(Boc)(D)Cha-OH nachfolgend beschrieben.

30

Synthese von (D)-Cyclohexylalaninbenzylester

Eine Suspension von 100 g (481 mmol) (D)-Cyclohexylalanin-hydrochlorid, 104 g (962 mmol) Benzylalkohol und 109,7 g (577 mmol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 2200 mL Toluol wurde am Wasserabscheider langsam zum Rückfluß erhitzt. In einem Temperaturbereich von 80-90°C beobachtete man Chlorwasserstoffentwicklung sowie das Auflösen der Suspension zu einer klaren Lösung. Als sich kein Wasser mehr abschied (ca. 4 h), destillierte man 500 mL Toluol ab, ließ die Reaktionsmischung über Nacht abkühlen, filtrierte den entstandenen Rückstand ab und wusch zweimal mit je 1000 mL Hexan nach. Der erhaltene Rückstand (195 g) wurde sodann in 2000 mL Dichlormethan aufgeschlämmt, mit 1000 mL Wasser versetzt und unter Rühren durch sukzessive Zugabe von 50 %iger Natronlauge auf pH 9-9,5 eingestellt. Man trennte die organische Phase ab, wusch sie zweimal mit je 500 mL Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat, filtrierte vom Trockenmittel ab und engte das

Filtrat ein, wodurch man 115 g (94 %) des Titelproduktes als helles Öl erhielt.

5 N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylalaninbenzyl-ester

115 g (440 mmol) (D)-Cyclohexylalaninbenzylester wurden in 2000 mL Acetonitril gelöst, bei Raumtemperatur mit 607,5 g (4,40 mol) Kaliumcarbonat und 94,3 g (484 mmol) Bromessigsäure-
10 tert.-butylester versetzt und 3 Tage bei dieser Temperatur gerührt. Man filtrierte vom Carbonat ab, wusch mit Acetonitril nach, engte die Mutterlauge ein (30°C, 20 mbar), nahm den Rückstand in 1000 mL Methyl-tert.-butylether auf und extrahierte die organische Phase mit 5 %iger Zitronensäure und gesättigter
15 Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Man trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte vom Trockenmittel ab, engte ein und setzte das erhaltene Öl (168 g) direkt in die folgende Reaktion ein.

20 N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylalaninbenzylester

Das in voriger Synthese erhaltene Öl (168 g, 447 mmol) wurde in 1400 mL Acetonitril gelöst, mit 618 g (4,47 mol) Kaliumcarbonat-
25 Pulver und 107,3 g (492 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat versetzt und 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man saugte das Kaliumcarbonat ab, wusch mit ca. 1000 mL Acetonitril nach und engte das Filtrat ein. Man erhielt 230 g des gewünschten Produkts.

30 N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylalanin-cyclohexylammoniumsalz

115 g N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylalaninbenzylester wurden in 1000 mL reinem Ethanol gelöst und bei
35 25-30°C in Gegenwart von 9 g 10 %igem Pd auf Aktivkohle 2 h bei Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man 100 g (260 mmol) eines gelben Öls, das man in 1600 mL Aceton aufnahm und zum Rückfluß erhitzte. Man entfernte das Heizbad und gab
40 über einen Tropftrichter zügig eine Lösung von 27 g (273 mmol) Cyclohexylamin in Aceton hinzu. Beim Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kristallisierte das gewünschte Salz aus. Man filtrierte den Feststoff ab, wusch mit 200 mL Aceton nach und kristallisierte zur endgültigen Reinigung noch einmal
45 aus Aceton um. Nach Trocknung des Rückstandes im Vakuumtrockenschrank bei 30°C erhielt man 70,2 g des gewünschten Salzes als weißes Pulver.

N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylglycin-cyclohexylammoniumsalz wurde in analoger Weise aus Cyclohexylglycin als Edukt hergestellt. Die N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cycloheptylglycin- bzw. N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclopentylglycin- Derivate wurden aus den entsprechenden Cycloheptyl- und Cyclopentylglycinverbindungen hergestellt.

N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylethylen)-(D)-cyclohexylalanin-cyclohexylammoniumsalz:

a) 3-Brom-propionsäure-tert-butylester

16,64g (109 mmol) Brompropionsäure, 150 mL kondensiertes 2-Methylpropen und 2 mL konzentrierte Schwefelsäure wurden bei -30°C im Stickstoffgegenstrom in ein für einen Autoklaven geeignetes Glasgefäß gegeben, fest verschlossen und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgefäß erneut auf -30°C abgekühlt und die Reaktionslösung vorsichtig in 200mL einer eiskalten, gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Unter Rühren ließ man überschüssiges 2-Methylpropen abdampfen, extrahierte den Rückstand dreimal mit je 50 mL Dichlormethan, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, filtrierte vom Trockenmittel ab und engte im Wasserstrahlvakuum ein. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel n-Hexan, später n-Hexan/Diethylether 9:1). Man erhielt 18,9 g der Titelverbindung.

b) N-(tert.-butyloxycarbonylethylen)-(D)-cyclohexylalaninbenzylester

49,4 g (189 mmol) (D)-Cyclohexylalaninbenzylester wurden in 250 mL Acetonitril gelöst, bei Raumtemperatur mit 31,6 g (151 mmol) Brompropionsäure-tert.-butylester versetzt und 5 Tage unter Rückfluß gekocht. Man filtrierte vom entstandenen Niederschlag ab, wusch mehrmals mit Acetonitril nach, engte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein, nahm den Rückstand in 350 mL Dichlormethan auf und extrahierte die organische Phase mit 5 %iger Zitronensäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Man trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte vom Trockenmittel ab und engte ein. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Dichlormethan, später Dichlormethan/Methanol 95:5). Man erhielt ein leicht verunreinigtes Öl, das direkt in die folgende Reaktion eingesetzt wurde.

- c) N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylethylen)-(D)-cyclohexylalaninbenzylester

Das in voriger Synthese erhaltene Öl (30 g, max. 70 mmol) wurde in 150 ml Acetonitril gelöst, mit 28 mL (160 mmol) Di-isopropylethylamin und 19,2 g (88 mmol) Di-tert.-butyldicarbonat versetzt und 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man engte das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum ein, nahm den Rückstand in n-Hexan auf und wusch fünfmal mit je 3 mL einer 5%igen Zitronensäurelösung, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, filtrierte das Trocknungsmittel ab, engte ein und unterwarf den Rückstand einer säulenchromatographischen Trennung (Laufmittel Hexan/ Essigsäureethylester 95:5). Man erhielt 32,66 g (64 mmol) des gewünschten Produkts.

- d) N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylethylen)-(D)-cyclohexylalanin-cyclohexylammoniumsalz

32,66 g (64 mmol) N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylethylen)-(D)-cyclohexylalaninbenzylester wurden in 325 mL reinem Ethanol gelöst und bei 25-30°C in Gegenwart von 3 g 10 %igem Pd auf Aktivkohle 14 h bei Normaldruck mit Wasserstoff hydriert. Nach Filtration der Lösung über Celite®, Nachwaschen mit Ethanol und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man 26,7 g eines gelben Öls, das man in Aceton aufnahm und zum Rückfluß erhitzte. Man entfernte das Heizbad und gab über einen Tropftrichter zügig eine Lösung von 7 g (70 mmol) Cyclohexylamin in Aceton hinzu. Beim Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kristallisierte das gewünschte Salz aus. Man filtrierte den Feststoff ab, wusch mit 25 mL Aceton nach und kristallisierte zur endgültigen Reinigung noch einmal aus Aceton um. Nach Trocknung des Rückstandes im Vakuumtrockenschrank bei 30°C erhielt man 26,6 g (54 mmol) des gewünschten Salzes als weißes Pulver.

N-Boc-N-(tert. butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylalanyl-3,4-dehydroprolin:

40

- a) N-Boc-Pyr-OH (5 g, 23,45 mmol) wurde in MeOH (50 mL) gelöst und mit HCl in Dioxan (4N, 30 mL) versetzt. Anschließend wurde 12 h unter Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und H-Pyr-OMe-hydrochlorid als Produkt erhalten. Ausbeute: 3,84 g (100 %).

45

- 5 b) N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-OH (8 g, 20,75 mmol) wurde in Dichlormethan (75 mL) gelöst und bei -10°C mit Ethyldiisopropylamin (15,5 mL, 89,24 mmol) versetzt. Nach 5 min Rühren bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von H-Pyr-OMe Hydrochlorid (3,4 g, 20,75 mmol) in Dichlormethan (25 mL) zuge-
- 10 tropft. Anschließend wurde eine Lösung von Propanphosphonsäureanhydrid in Essigsäureethylester (50%ig, 20 mL, 26,96 mmol) zugetropft und 2 h bei -10 bis 0°C gerührt. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (2 x 80 mL), 5%iger Zitronensäurelösung (2 x 15 mL) und gesättigter Natriumchloridlösung (1 x 20 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abrotiert. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt
- 15 (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol = 95/5). Ausbeute: 6,2 g (60 %).
- c) N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pyr-OMe (5,5 g, 11,12 mmol) wurde in Dioxan (40 mL) gelöst, mit Natronlauge (1N, 22,2 mL, 22,24 mmol) versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Dioxan wurde abrotiert, die wässrige Phase mit Essigsäureethylester gewaschen und mit Kaliumhydrogensulfatlösung (20 %ig) auf pH 1-2 angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen
- 20 Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Ausbeute: 5 g (94 %), farbloser Schaum. Umkristallisation aus mit Wasser gesättigtem n-Hexan ergab die entsprechende Carbonsäure als farblose Kristalle (m.p. = 158-160°C).
- 30 N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylglycyl-3,4-dehydroprolin:
- Diese Verbindung wurde in analoger Weise aus N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylglycin und 3,4-Dehydro-
- 35 prolinmethylester dargestellt.
- N-Boc-N-(tert. butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylalanylprolin:
- 40 a) N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-OH (20 g, 51,88 mmol) wurde in trockenem Methylenchlorid (100 mL) gelöst. Nach Abkühlen auf -5°C wurde N-Ethyldiisopropylamin (90 mL, 518,88 mmol) zuge-
- 45 tropft und 5 min nachgerührt. Anschließend wurde bei -5°C H-Pro-OBn x HCl (12,54 g, 51,88 mmol) zugegeben und nach 5 min Rühren 50%ige Propanphosphonsäureanhydridlösung in Essigsäureethylester (45,1 mL, 62,26 mmol) verdünnt mit Methylenchlorid (45 mL) über 30 min zugetropft. Nach 1 h

Rühren bei 0-5°C wurde langsam auf RT erwärmt und 12 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit Methylenchlorid verdünnt und nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, 5%iger Zitronensäurelösung und ges. Natriumchloridlösung gewaschen.
5 Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Ausbeute: 28,9 g (gelbliches Öl, 97 %).

b) Das gemäß a) erhaltene Produkt (28,5 g, 49,76 mmol) wurde in Methanol (650 mL) gelöst, mit 10% Pd auf Kohle (1,8 g)
10 versetzt und bei RT und 1 Atmosphäre Wasserstoff hydriert. Anschließend wurde der Katalysator über Celite® abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 22,2 g (farb- loser Schaum, 92%).

15 N-Boc-N-(tert.-butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylglycyl-
prolin:

Diese Verbindung wurde in analoger Weise aus N-Boc-N-(tert.-
butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylglycin und Prolinmethyl-
20 ester dargestellt.

D-Bausteine:

Die als D-Bausteine eingesetzten Verbindungen (L)-Prolin,
25 (L)-Pipicolinsäure und (L)-Azetidincarbonsäure sind entweder als freie Aminosäuren, als Boc-geschützte Verbindungen oder als entsprechende Methylester käuflich zu erwerben. Falls das (L)-3,4-Dehydroprolin oder (D,L)-4,5-Dehydropipecolinsäure bzw. ein entsprechend geschütztes Derivat als D-Bausteine eingesetzt
30 wurden, hydrierte man die dargestellten Verbindungen in der Regel auf der Endstufe zu den entsprechenden Prolinderivaten.
(L)-3,4-Dehydroprolin (H-Pyr-OH) ist käuflich zu erwerben,
(D,L)-4,5-Dehydropipecolinsäure (H-(D,L)-Dep-OH) läßt sich nach A. Burgstahler, C.E. Aiman J. Org. Chem. 25 (1960), 489 oder
35 C. Herdeis, W. Engel Arch. Pharm 326 (1993), 297 herstellen.

Die Synthese der E-Bausteine wurde wie folgt durchgeführt:

5-Aminomethyl-2-cyanothiophen:

40

Die Darstellung dieses Bausteins wurde wie in WO 95/23609 beschrieben, durchgeführt.

4-Aminomethyl-2-cyanothiophen:

a) 2-Brom-4-formylthiophen

- 5 36 g (320 mmol) 3-Formylthiophen wurden in 600 mL Methylenchlorid gelöst, auf 5°C abgekühlt, portionsweise mit 100 g (750 mmol) Aluminiumtrichlorid versetzt und das Reaktionsgemisch anschließend unter Rückfluß erhitzt. Innerhalb von 45 min tropfte man eine Lösung von 59 g (19 mL, 360 mmol)
- 10 Brom in 40 mL Methylenchlorid zu und ließ 4 h bei Rückfluß nachreagieren. Nach Abkühlen wurde die Reaktionslösung auf 600 g Eiswasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im
- 15 Vakuum einrotiert. Man erhielt 64,5 g Rohprodukt, welches mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Petrolether) gereinigt wurde. Dabei wurden insgesamt 56,5 g leicht verunreinigtes Produkt erhalten.

20 b) 2-Cyano-4-formylthiophen

- Zu einer Lösung von 13,53 g (70,82 mmol) 2-Brom-4-formylthiophen in 25 mL DMF wurden 7,6 g (85 mmol) Kupfer(I)cyanid zugegeben und die Reaktionsmischung 3,5 h unter Rückfluß
- 25 erhitzt, wobei sich die ursprünglich hellgrüne Suspension in eine schwarze Lösung verwandelte. Nach Zugabe von Wasser wurde die Reaktionsmischung mit Essigester mehrfach extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
- 30 unter leichtem Vakuum einrotiert. Durch Versetzen des Rückstandes (7 g) mit Ether konnten 1,6 g reines Produkt erhalten werden. Die Mutterlauge wurde zusammen mit den Rohprodukten aus anderen Ansätzen chromatographisch gereinigt. (Kieselgel, Methylenchlorid/Petrolether 1:1). Insgesamt wurden 56,5 g
- 35 2-Brom-4-formylthiophen zu 2-Cyano-4-formylthiophen umgesetzt und dabei 12,6 g reines Produkt erhalten (31 % Ausbeute).

c) 2-Cyano-4-hydroxymethylthiophen

- 40 Zu einer Suspension von 12,6 g (91,8 mmol) 2-Cyano-4-formylthiophen in 200 mL Ethanol wurden 3,47 g (91,8 mmol) Natriumborhydrid portionsweise zugegeben und bei Raumtemperatur 2 h gerührt, wobei die Reaktionsmischung langsam eine klare
- 45 Lösung bildete. Nach Einengen im Vakuum wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, nacheinander mit gesättigter Kochsalzlösung, 5 %iger Zitronensäure und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat

getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 11,7 g fast reines Produkt (Ausbeute 91,5 %).

d) 4-Brommethyl-2-cyanothiophen

5

11,7 g (84,07 mmol) 2-Cyano-4-hydroxymethylthiophen wurden zusammen mit 24,1 g (91,87 mmol) Triphenylphosphin in 100 mL THF bei Raumtemperatur gelöst und unter Kühlung (Eisbad) portionsweise mit 30,47 g (91,87 mmol) Tetrabrommethan versetzt. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde im Vakuum eingeengt und über Kieselgel (Methylenchlorid/Petrolether) chromatographisch gereinigt. Man erhielt 18,8 g noch Petrolether enthaltendes kristallines hellgelbes Produkt.

15

e) 4-N,N-Bis(tert-butoxycarbonyl)-aminomethyl-2-cyanothiophen

20

18,81 g 4-Brommethyl-2-cyanothiophen (Rohprodukt, maximal 84,07 mmol) wurden in 160 mL THF gelöst, auf 5°C abgekühlt und portionsweise mit 3,07 g (102,4 mmol) 80%iger Natriumhydridsuspension versetzt. Anschließend wurden 22,25 g (102,4 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat gelöst in 160 mL THF bei 5°C zugetropft und danach über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Da laut DC der Umsatz unvollständig war, wurde 4,5 h auf 30-35°C erwärmt. Nach Abkühlen auf 0-5°C wurden langsam 33 mL gesättigte Ammoniumchloridlösung zuge-
tropft, THF im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mehrfach mit Essigester extrahiert, die Essigesterphasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Der rote zähflüssige Rückstand (34,61 g) wurde als Rohprodukt in der nachfolgenden Umsetzung eingesetzt.

25

30

f) 4-Aminomethyl-2-cyanothiophen-hydrochlorid

35

34,61 g 4-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)-aminomethyl-2-cyanothiophen (Rohprodukt, maximal 84,07 mmol) wurden in 600 mL Essigester gelöst, auf 0-5°C abgekühlt, mit HCl-Gas gesättigt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 h rotierte man die entstandene Suspension ein, kodestillierte mehrfach mit Methylenchlorid, rührte den Rückstand mit Ether aus und trocknete den Rückstand im Vakuum. Es wurden 13,85 g Produkt als helles Pulver erhalten. Ausbeute über zwei Stufen: 94,3 %.

45

2-Aminomethyl-4-cyanothiophen:

a) 4-Cyano-thiophen-2-carbaldehyd

5 49,3 g (258,05 mmol) 4-Brom-thiophen-2-carbaldehyd und 27,8 g (310,41 mmol) Kupfer-(I)-cyanid wurden in 130 mL absolutem DMF suspendiert und 8 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei 40°C abrotiert, der Rückstand in Essigester suspendiert und in eine Soxleth-Apparatur überführt. Der Rückstand wurde über Nacht extrahiert, die gelbe Lösung über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum einrotiert und der erhaltene gelbe Feststoff aus Ether umkristallisiert. Es wurden 25,3 g Produkt erhalten (80 % der Theorie)

15 b) 4-Cyano-thiophen-2-carbaldehyd-oxim

11,6 g (84,6 mmol) 4-Cyano-thiophen-2-carbaldehyd wurden in 140 mL Methanol gelöst und mit 12,3 g (116,1 mmol) Natriumcarbonat versetzt. Anschließend wurden 6,5 g (93,5 mmol) Hydroxylamin-Hydrochlorid portionsweise unter Kühlung bei 15°C zugegeben und noch 2 h bei 10°C gerührt. Nach Zugabe von 80 mL Wasser extrahierte man die Reaktionsmischung fünfmal mit je 50 mL Diethylether, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Es wurden 12,5 g gewünschtes Produkt als gelbes Kristallpulver erhalten (96 % der Theorie)

c) 2-Aminomethyl-4-cyanothiophen-hydrochlorid

30 11,22 g (171,64 mmol) feiner Zinkstaub wurden in mehreren kleinen Portionen vorsichtig zu einer auf 0-5°C gekühlten Lösung von 4,65 g (30,60 mmol) 4-Cyano-thiophen-2-carbaldehyd-oxim in 50 mL Trifluoressigsäure so zugegeben, daß die Temperatur 15°C nicht überstieg. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurde vom überschüssigen Zink abdekantiert, Trifluoressigsäure im Vakuum (Ölpumpe) weitgehend entfernt, das verbliebene Öl auf 0°C abgekühlt und portionsweise mit einer auf 0°C vorgekühlten Mischung aus 150 mL 3N Natronlauge und 2 L Methylenchlorid versetzt. Nach Filtration von Unlöslichem wurde die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase achtmal mit 20 mL Methylenchlorid extrahiert, die gesammelten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und anschließend unter Eiskühlung mit 20 mL 6M methanolischer Salzsäure versetzt. Dabei fiel das Produkt in Form des Hydrochlorids als weißer Feststoff aus, wobei zur Vervollständigung der Kristallisation die Suspension über Nacht auf

4°C abgekühlt wurde. Es wurden 2,2 g Produkt als farblose Nadeln erhalten (50 % der Theorie)

5-Aminomethyl-3,4-dimethyl-thiophen-2-carbonsäureamid-hydro-
5 chlorid:

19 g (105,42 mmol) 5-Cyano-3,4-dimethyl-thiophen-2-carbonsäure-
amid wurden in 760 mL Methanol und 110 mL 2N Salzsäurelösung
suspendiert, mit 9,5 g Pd auf Kohle (10 %) versetzt und bei Raum-
10 temperatur hydriert. Nach Aufnahme von 4,7 l Wasserstoff (4 h)
wurde Methanol im Vakuum abdestilliert, die Wasserphase dreimal
mit Essigester extrahiert und die wäßrige Phase anschließend
gefriergetrocknet. Man erhielt 16,3 g gewünschtes Produkt als
weiße Festsubstanz (70,4 % der Theorie).

15

5-Aminomethyl-isoxazol-3-carbonsäureamid:

a) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäureethylester

20 Zu einer auf 10-15°C abgekühlten Mischung aus 30 g (198 mmol)
2-Chlor-2-hydroxyimino-essigsäureethylester und 150 mL
Propargylchlorid wurden 21,2 g (210 mmol) Triethylamin
unter Rühren zugetropft, 1 h bei Raumtemperatur nachgerührt,
anschließend mit Wasser versetzt, mit Ether extrahiert,
25 die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und
im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wurde im Vakuum bei
0,5 Torr destilliert, wobei das Produkt bei 116-122°C über-
destillierte.

30 b) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäure

47,3 g (250 mmol) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäureethyl-
ester wurden in 150 mL Ethanol mit 14 g (250 mmol) Kalium-
hydroxid versetzt und die Reaktionsmischung 6 h bei 60-70°C
35 gerührt. Nach dem Abkühlen wurde im Vakuum eingeeengt, der
Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Ether extrahiert, die
wäßrige Phase mit Salzsäure angesäuert, anschließend mehrfach
mit Ether extrahiert, die Etherphase über Natriumsulfat ge-
trocknet und im Vakuum eingeeengt (Ölpumpe, 50°C). Es wurden
40 31 g des gewünschten Produktes erhalten (77 % der Theorie)

c) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäurechlorid

120 g (743 mmol) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäure wurden
45 zusammen mit 500 mL Thionylchlorid und 2 Tropfen Pyridin 10 h
unter Rückfluß erhitzt, anschließend im Vakuum eingeeengt und

dann bei 20 Torr destilliert. Das Produkt destillierte bei 125-133°C. Es wurden 78 g erhalten (58 % der Theorie)

d) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäureamid

5

In eine Lösung von 10 g (55,56 mmol) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäurechlorid in 100 mL Methylenchlorid wurde bei 10-15°C 1 h Ammoniak eingeleitet und anschließend 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C wurde der Niederschlag abgesaugt, mit wenig kaltem Methylenchlorid gewaschen und der Rückstand 2mal mit Wasser zur Entfernung der Ammoniumsalze ausgerührt. Nach dem Trocknen im Vakuum wurden 6,58 g reines Produkt als helles Pulver erhalten (74 % der Theorie)

15

e) 5-Aminomethyl-isoxazol-3-carbonsäureamid-hydrochlorid

20

Zu einer Mischung aus 100 mL konzentrierter Ammoniaklösung und 72 mL Methanol wurden 2,44 g (15,2 mmol) 5-Chlormethyl-isoxazol-3-carbonsäureamid gegeben, die Reaktionslösung auf 40°C erwärmt und dabei ständig mit Ammoniakgas gesättigt. Nach 6 h war das Edukt umgesetzt. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt, die wäßrige Phase zweifach mit Methylenchlorid extrahiert und anschließend die wäßrige Phase schonend im Vakuum zur Trockene einrotiert. Der weiße feste Rückstand wurde als Rohprodukt in die Kupplungen eingesetzt.

25

2-Aminomethyl-oxazol-4-thiocarboxamid und 2-Aminomethyl-thiazol-4-thiocarboxamid wurden entsprechend G. Videnov, D. Kaier, C. Kempter und G. Jung Angew. Chemie (1996) 108, 1604 dargestellt, wobei die dort beschriebenen N-Boc-geschützten Verbindungen mit etherischer Salzsäure in Methylenchlorid entschützt wurden.

35 4-Aminomethyl-thiazol-2-thiocarboxamid:

a) Monothiooxalsäurediamid

40

Ausgehend von Thiooxamidsäureethylester wurde nach W. Walter, K.-D. Bode Liebigs Ann. Chem. 660 (1962), 74-84 Monothiooxalsäurediamid hergestellt.

b) 2-Carbamoyl-4-chlormethyl-thiazol

45

10 g (96 mmol) Thiooxamidsäureethylester wurden in 170 mL n-Butanol vorgelegt, mit 26 g (204 mmol) 1,3-Dichloraceton versetzt und 90 min unter Stickstoff auf 112 °C erhitzt.

Danach wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus n Hexan (120 mL) ausgerührt. Dabei wurden 10 g reines Produkt erhalten.

5 c) 4-Boc-Aminomethyl-2-carbamoyl-thiazol

10 g (56,6 mmol) 2-Carbamoyl-4-chlormethyl-thiazol wurden in eine mit Ammoniak gesättigte Lösung von 350 mL Methanol und 80 mL 25%iger wässriger Ammoniaklösung eingetragen. Unter weiterer Sättigung mit Ammoniak wurde 6 h auf 40-42 °C erwärmt, danach das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt, mit Methanol kodestilliert und der Rückstand anschließend zunächst aus Ether, dann aus Aceton ausgerührt. Dabei wurden 7,6 g Rohprodukt isoliert, welches noch etwas Ammoniumchlorid enthielt. Zur Abtrennung dieses Nebenproduktes wurde das Rohprodukt mit (Boc)₂O in wässriger Dioxanlösung umgesetzt und die geschützte Verbindung säulenchromatographisch gereinigt. Dabei wurden 4,95 g sauberes Produkt erhalten.

20 d) 4-Boc-Aminomethyl-2-cyano-thiazol

4,95 g (19,24 mmol) 4-Boc-Aminomethyl-2-carbamoyl-thiazol wurden in 90 mL Methylenchlorid und 16,7 mL (97,44 mmol) Diisopropylethylamin vorgelegt, auf 0 °C abgekühlt, tropfenweise bei 0 bis 5 °C mit einer Lösung von 6.35 mL Trifluoressigsäureanhydrid in 10 mL Methylenchlorid versetzt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt (DC-Kontrolle). Danach wurde mit 25 mL Wasser versetzt, 30 min bei Raumtemperatur gerührt, mit 10%iger Zitronensäurelösung auf pH 2,5 gestellt, die organische Phase mehrmals gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es wurden 5,4 g zähes leicht bräunliches Rohprodukt erhalten, welches ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

35 e) 4-Boc-Aminomethyl-2-thiocarbamoyl-thiazol

Das aus d) erhaltene Rohprodukt (max 19,24 mmol) wurde in 65 mL Pyridin und 5 mL Triethylamin gelöst, mit Schwefelwasserstoff gesättigt und übers Wochenende bei Raumtemperatur stehen lassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum einrotiert, in einem Gemisch aus Ether und Essigester aufgenommen, mit 10%iger Zitronensäurelösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Dabei wurden 6,0 g als hellgelber fester Schaum erhalten.

f) 4-Aminomethyl-2-thiocarbamoyl-thiazol-hydrochlorid

Das aus vorangegangenen Versuch erhaltene Produkt wurde in 100 mL Methylenchlorid aufgenommen, mit 30 mL ca. 5 molarer etherischer Salzsäurelösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene einrotiert, mehrfach mit Ether kdestilliert und anschließend aus Methylenchlorid ausgerührt. Es wurden 4,15 g des gewünschten Produktes als hellgelbe amorphe Substanz erhalten.

4-Amidino-2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol x HOAc

a) α -Acetylglycinmethylesterhydrochlorid

Kaliumtertiärbutylat (17.8 g, 157.9 mmol) wurde in THF (120 mL) vorgelegt und bei -70°C mit einer Lösung von N-Diphenylmethyldenglycinmethylester (40 g, 157.9 mmol) in THF (60 mL) versetzt. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur wurde die gelbliche Lösung zu einer Lösung von Acetylchlorid (12.4 g, 157.9 mmol) in THF (70 mL) bei -70°C zugetropft. Nach 1.75 h Rühren bei dieser Temperatur wurde mit 3N HCl (160 mL) versetzt und die gelbliche Suspension noch 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Das THF wurde bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer entfernt und die verbliebene w. Ph. 3x mit Diethylether gewaschen. Die w. Ph. wurde gefriergetrocknet und der Rückstand mit Methanol ausgerührt. Die methanolische Lösung des Produkts wurde bei 35°C am Rotationsverdampfer eingeengt. Ausbeute: 26.4 g (157.9 mmol, quant., gelblicher Feststoff).

b) BOC-Gly-(α -Acetyl-Gly)-OMe

BOC-Gly-OH (24.05 g, 137.27 mmol) wurden in THF (400 mL) vorgelegt und mit Triethylamin (13.87 g, 137.19 mmol) versetzt. Die farblose Lösung wurde auf -20°C gekühlt und bei dieser Temperatur tropfenweise mit einer Lösung von Chlorameisensäureisobutylester (18.75 g, 137.28 mmol) in THF (20 mL) versetzt. Die farblose Suspension wurde noch 30 min bei -20°C gerührt und dann portionsweise mit α -Acetylglycinmethylesterhydrochlorid (23.0 g, 137.3 mmol) versetzt. Nach 30 min Rühren bei -20°C wurde eine Lösung von Triethylamin (13.87 g, 137.19 mmol) in THF (20 mL) innerhalb von 45 min zugetropft. Nach 4 h Rühren bei -20°C wurde noch 12 h bei RT nachgerührt. Der Rückstand wurde abgesaugt, mit THF gewaschen und die vereinigten THF Phasen am Rotationsverdampfer eingeengt. Ausbeute: 44.1 g (leicht bräunliches Öl).

^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ = 1.45 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.90 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.25 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.30 (sbr, 1H).

5 c) 2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol-4-carbonsäuremethyl-
ester

10 BOC-Gly-(α -Acetyl-Gly)-OMe (39.8 g, 138.2 mmol) wurde in THF (400 mL) vorgelegt und bei Raumtemperatur portionsweise mit Lawesson's Reagenz (96.6 g, 238.8 mmol) versetzt. Anschließend wurde die gelbliche Lösung 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Das THF wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand (rotbraunes Öl) wurde mit Diethylether (600 mL) ausgerührt.

15 Die Etherphase wurde von dem nicht gelösten bräunlichen Öl abdekantiert und nacheinander mit 5%iger Zitronensäure (2x), ges. NaHCO_3 -Lsg. (9x) und Wasser (2x) gewaschen. Nach Trocknen (MgSO_4) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Ausbeute: 22.0 g (77 mmol, 56%, leicht bräunlicher Feststoff).

20 ^1H -NMR (270 MHz, CDCl_3) δ = 1.50 (s, 9H), 2.75 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.55 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 5.45 (t, J = 6.5 Hz, 1H). (Hauptrotamer bzgl. BOC-Gruppe)

d) 2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol-4-carbonsäure

25

2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol-4-carbonsäuremethyl-
ester (22.0 g, 77 mmol) wurde in Ethanol (100 mL) gelöst und
mit einer Lösung von LiOH (2.2 g, 92 mmol) in Wasser (50 mL)
versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das
30 Ethanol am Rotationsverdampfer entfernt und die verbleibende
Lösung mit Wasser (70 mL) verdünnt. Die w. Ph. wurde mit
Essigsäureethylester (3x) gewaschen und mit 20%iger
 NaHSO_4 -Lsg. auf pH 2 gebracht wobei sich ein leicht bräunli-
ches Öl abscheidet. Die w. Ph. wurde mit Dichlormethan extra-
35 hiert und die vereinigten org. Extrakte getrocknet (MgSO_4)
und im Vakuum eingeeengt. Der leicht bräunliche Rückstand
wurde in Diisopropylether ausgerührt. Der verbleibende far-
blose Niederschlag wurde abgesaugt und mit Diisopropylether
gewaschen. Ausbeute: 6.9 g (25.4 mmol, 33%, farbloser Fest-
40 stoff).

^1H -NMR (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 1.40 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 4.30 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.80 (t, J = 6.5 Hz, 1H).

e) 2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol-4-carboxamid

2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol-4-carbonsäure (6.8 g, 25 mmol) wurde in THF (100 mL) gelöst und mit Triethylamin (2.53 g, 25 mmol) versetzt. Nach Kühlen auf -20°C wurde eine Lösung von Chlorameisensäureisobutylester (3.41 g, 25 mmol) in THF (10 mL) zugetropft. Nach 30 min Rühren bei -20°C wurde in die leicht bräunliche Suspension 45 min Ammoniak eingegast. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Der Rückstand wurde abgesaugt, mit THF extrahiert und die Filtrate eingeeengt. Ausbeute: 6.9 g (25 mmol, quant.).
¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.40 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 4.30 (m, 2H), 7.40 (sbr, 1H), 7.50 (sbr, 1H), 7.80 (t, J = 6.5 Hz, 1H).

f) 4-Cyano-2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol

2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol-4-carboxamid (6.8 g, 25 mmol) wurde in Dichlormethan (120 mL) vorgelegt. Nach Abkühlen auf 0°C wurde Diisopropylethylamin (15.84 g, 122.8 mmol) zugetropft. Anschließend wurde bei -5°C eine Lösung von Trifluoressigsäureanhydrid (8.25 g, 39.3 mmol) in Dichlormethan (20 mL) über 30 min zugetropft. Nach 30 min Rühren bei 0°C wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktionsmischung noch 12 h nachgerührt. Es wurde mit Dichlormethan (100 mL) verdünnt und mit 20%iger Zitronensäure, ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Die org. Ph. wurde getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 6.3 g (25 mmol, quant.).

g) 4-Amidino-2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol x CH₃COOH

4-Cyano-2-(N-Boc-Aminomethyl)-5-methylthiazol (5.5 g, 21.74 mmol) wurde in Methanol (15 mL) gelöst und mit N-Acetylcystein (4.1 g, 25.12 mmol) versetzt. Anschließend wurde auf 60°C erwärmt und 22 h Ammoniak eingeleitet. Der Ansatz wurde mit Methanol verdünnt und über einen Acetationentauscher gegeben. Das Methanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Aceton ausgerührt. Der farblose Rückstand wurde abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 4.75 g (14.4 mmol, 66 %, farbloser Feststoff).
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.40 (s, 9H), 1.80 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.35 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.90 (t, J = 6.5 Hz, 1H).

2-Aminomethyl-5-amidino-4-methylthiazol x 2 HCl

- a) N-BOC-Glycynthioamid
N-BOC-Glycinnitril (12.0 g, 76.8 mmol) und Diethylamin
5 (0.16 mL, 2.1 mmol) wurden in Toluol (100 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf -10°C gekühlt, mit Schwefelwasserstoff gesättigt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und mit Toluol gewaschen. Das Produkt wurde im Vakuum bei 45°C
10 getrocknet. Ausbeute: 13.2 g (69.4 mmol, 90.3 %, gelblicher Feststoff).
¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.40 (s, 9H), 3.80 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7 Hz, 1H), 9.0 (sbr, 1H), 9.65 (sbr, 1H).
- 15 b) 2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäuremethyl-ester

N-BOC-Glycynthioamid (10.0 g, 52.6 mmol) wurde in Methanol
(70 mL) vorgelegt und mit 2-Chloracetessigsäuremethylester
20 (7.9 g, 52.6 mmol) versetzt. Es wurde 2 h auf 60°C erwärmt und anschließend 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Aceton/Diethylether ausgerührt. Der verbliebene
Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der
25 aus dem Filtrat gewonnene Feststoff war das Produkt (sauber nach DC und HPLC). Ausbeute: 8.7 g (30.4 mmol, 57.8 %).
ESI-MS: 287 (M+H⁺).
- c) 2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäure
30 2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäuremethyl-ester (2.8 g, 9.74 mmol) wurde in 1,4-Dioxan (30 mL) gelöst und mit 1N Natronlauge (19 mL) versetzt. Nach 4 h Rühren bei
Raumtemperatur wurde das 1,4-Dioxan am Rotationsverdampfer
35 entfernt. Es wurde mit Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 20%iger Kaliumhydrogensulfatlösung angesäuert und der dabei angefallene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das
so erhaltene Produkt wurde im Vakuumtrockenschrank bei 40°C
40 getrocknet. Ausbeute: 2.5 g.
- d) 2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-carboxamid

2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-carbonsäure (12.6 g,
45 46.27 mmol) wurde in Dichlormethan (460 mL) und Dimethylformamid (0.4 mL) gelöst. Nach Abkühlen auf 0°C wurde eine Lösung von Oxalylchlorid (6.46 g, 50.90 mmol) in Dichlormethan

- (40 mL) innerhalb von 30 min zugetropft. Nach 2 h Rühren bei 0°C wurde auf -20°C abgekühlt und bei dieser Temperatur Ammoniak bis zum vollständigen Umsatz eingeleitet. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser gewaschen. Der dabei entstehende Niederschlag wurde abgesaugt. Die organische Phase wurde mit 5%iger Zitronensäurelösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der dabei erhaltene Feststoff wurde mit dem zuvor abfiltrierten Niederschlag vereinigt und im Vakuumtrockenschrank bei 50°C getrocknet. Ausbeute: 9.8 g (36.12 mmol, 78 %).
- 5
- 10
- e) 2-(N-BOC-Aminomethyl)-5-cyano-4-methylthiazol
- 15
- 2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-carboxamid (11.13 g, 41.02 mmol) wurde in Dichlormethan (75 mL) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde zunächst mit Ethyldiisopropylamin (17.86 mL, 102.55 mmol) und dann langsam mit einer Lösung von Trifluoressigsäureanhydrid (6.56 mL, 47.17 mmol) in Dichlormethan (20 mL) versetzt. Nach 1 h Rühren wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit 5%iger Zitronensäurelösung gewaschen. Nach Trocknen (MgSO₄) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt.
- 20
- 25
- Ausbeute: 6.5 g (25.66 mmol, 63%).
- f) 2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-thioamid
- 30
- 2-(N-BOC-Aminomethyl)-5-cyano-4-methylthiazol (7.5 g, 29.61 mmol) wurde in Pyridin (30 mL) gelöst und mit Triethylamin (27 mL) versetzt. Die Lösung wurde bei 0°C mit Schwefelwasserstoff gesättigt und dann 48 h bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen, mit 20%iger Kaliumhydrogensulfatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, das Rohprodukt in Dichlormethan gelöst und mit Petrolether ausgefällt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank 40°C getrocknet. Ausbeute: 7.1 g (24.7 mmol, 83 %).
- 35
- 40
- g) 5-Amidino-2-(N-BOC-aminomethyl)-4-methylthiazol x HOAc
- 45
- 2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-methylthiazol-5-thioamid (7.1 g, 24.70 mmol) wurde in Dichlormethan (40 mL) gelöst und mit Iodmethan (17.5 g, 123.52 mmol) versetzt. Nach 56 h Rühren

bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 10%iger methanolischer Ammoniumacetatlösung (29 mL) gelöst und bis zum vollständigen Umsatz bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan ausgerührt, der dabei entstandene Feststoff abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst und mittels eines acetatbeladenen Ionentauschers ins entsprechende Acetat überführt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene rotbraune Öl mit Dichlormethan ausgerührt. Dabei fiel das Produkt als farbloser Feststoff an, der im Vakuum bei 40°C getrocknet wurde. Ausbeute: 5.3 g (16.04 mmol, 65 %).

15

h) 5-Amidino-2-aminomethyl-4-methylthiazol x 2 HCl

5-Amidino-2-(N-BOC-aminomethyl)-4-methylthiazol x HOAc (1.6 g, 4.84 mmol) wurde in Dichlormethan (20 mL) suspendiert und bei Raumtemperatur mit 4M Salzsäure in 1,4-Dioxan (4.84 mL, 19.37 mmol) versetzt und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen und im Vakuum bei 40°C getrocknet. Ausbeute: 0.73 g (3.00 mmol, 62 %).

25

2-Aminomethyl-5-amidino-4-trifluormethylthiazol x 2 HCl

a) 2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol-5-carbonsäureethylester

30

N-BOC-Glycynthioamid (5.0 g, 26.28 mmol) wurde in Acetonitril (60 mL) gelöst und bei 5-10°C tropfenweise mit einer Lösung von Ethyl-2-chlor-4,4,4-trifluoracetat (6.38 g, 26.28 mmol) versetzt. Anschließend wurde noch 30 min bei 5°C und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde dann auf 0°C gekühlt und tropfenweise mit Triethylamin (12 mL, 86.77 mmol) versetzt. Nach 20 min Rühren bei 0°C hatte sich die gelbliche Suspension in eine klare rotbraune Lösung umgewandelt. Anschließend wurde Thionylchlorid (2.1 mL, 28.89 mmol) langsam bei 0°C zugetropft. Nach 20 min Rühren bei 0°C wurde noch 1 h auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Wasser (100 mL) aufgenommen und mehrfach mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten org. Ph. wurden getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch (Kieselgel, MeOH:DCM = 2:98) gereinigt. Ausbeute: 2.2 g (6.4 mmol, 24.5 %).

45

^1H -NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ = 1.30 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 4.35 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.95 (t, J = 6.5 Hz, 1H).

5 b) 2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol-5-carboxamid

2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol-5-carbonsäureethylester (15 g, 42.33 mmol) wurde in Methanol gelöst. Durch die Lösung wurde bei Raumtemperatur solange Ammoniak eingeleitet, bis sich der Ester vollständig zum Carboxamid umgesetzt hatte. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute: 4.6 g (14.14 mmol, 33 %).

15 c) 2-(N-BOC-Aminomethyl)-5-cyano-4-trifluormethylthiazol

2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol-5-carboxamid (4.6 g, 14.14 mmol) wurde in Dichlormethan (30 mL) gelöst und auf -5°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde mit Ethyldiisopropylamin (4.6 g, 35.35 mmol) und einer Lösung von Trifluoressigsäure-anhydrid (3.4 g, 16.26 mmol) in Dichlormethan (10 mL) versetzt. Anschließend wurde noch 2 h bei 0°C gerührt. Es wurde nacheinander mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 5%iger Zitronensäurelösung gewaschen. Nach Trocknen (MgSO_4) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Diethylether/Petrolether ausgerührt. Der Überstand wurde vom Öl abgetrennt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Ausbeute: 1.9 g (6.18 mmol, 44 %).

30

d) 2-(N-BOC-Aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol-5-thioamid

2-(N-BOC-Aminomethyl)-5-cyano-4-trifluormethylthiazol (4.6 g, 14.97 mmol) wurde in Pyridin (20 mL) gelöst, mit Triethylamin (24 mL) versetzt und die Lösung mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Nach zwei Tagen bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und nacheinander mit 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen (MgSO_4) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt. Ausbeute: 2.5 g (7.32 mmol, 49 %).

45

e) 5-Amidino-2-(*N*-BOC-aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol

2-(*N*-BOC-Aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol-5-thioamid
(2.5 g, 7.32 mmol) wurde in Dichlormethan (10 mL) gelöst und
5 mit Iodmethan (10.4 g, 73.24 mmol) versetzt. Anschließend
wurde 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des
Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand in
Methanol (5 mL) aufgenommen und mit 10%iger methanolischer
Ammoniumacetatlösung (8.5 mL, 10.98 mmol) versetzt. Nach
10 4 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung des
Rohprodukts über einen acetatbeladenen Ionentauscher gegeben
und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das
Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie gereinigt.
Ausbeute: 0.8 g (2.08 mmol, 28 %).

15

f) 5-Amidino-2-aminomethyl-4-trifluormethylthiazol x 2 HCl

5-Amidino-2-(*N*-BOC-aminomethyl)-4-trifluormethylthiazol
(0.8 g, 2.08 mmol) wurde in Dichlormethan gelöst und mit
20 4M Lösung von Salzsäure in 1,4-Dioxan (2.1 mL, 4.2 mmol)
versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das
Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das so
erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in die
folgenden Reaktionen eingesetzt. Ausbeute: 0.6 g (2.0 mmol,
25 97 %).
ESI-MS: 225 (M+H⁺).

5-Aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril

30 a) 5-Formyl-3-methylthiophen-2-carbonitril:

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 25.1 ml (179 mmol)
Diisopropylamin in 400 ml Tetrahydrofuran gab man innerhalb
von 20 min 112 ml (179 mmol) einer 1,6 molaren Lösung von
35 *n*-Butyllithium in *n*-Hexan. Die Lösung ließ man auf -35°C
kommen, kühlte erneut auf -78°C und tropfte bei dieser
Temperatur langsam eine Lösung von 20.0 g (162 mmol)
2-Cyano-3-methylthiophen in 80 ml Tetrahydrofuran hinzu. Die
Lösung färbte sich dabei dunkelrot. Man ließ 45 min nach-
40 rühren, tropfte langsam 63 ml (811 mmol) Dimethylformamid
hinzu und ließ erneut 30 min rühren. Zur Aufarbeitung ver-
setzte man bei -70°C mit einer Lösung von 27 g Zitronensäure
in 160 ml Wasser. Man engte am Rotationsverdampfer ein,
versetzte mit 540 ml gesättigter Natriumchloridlösung und
45 extrahierte dreimal mit je 250 ml Diethylether. Die ver-
einigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat
getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wurde

das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Hexan/Essigester 4/1). Man erhielt 23g (94%) der Titelverbindung. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.4 (s, 3H), 8.0 (s, 1H), 9.8 (s, 1H).

5

b) 5-Hydroxymethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril:

10 Zu einer Lösung von 23g (152 mmol) 5-Formyl-3-methylthiophen-2-carbonitril in 300 ml absolutem Ethanol wurden bei Raumtemperatur portionsweise 5.75 g (152 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Man rührte 5 Minuten, engte das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum ein, nahm in Essigester auf, extrahierte mit 5%iger Zitronensäurelösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat, filtrierte das Trockenmittel ab und destillierte das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ab. Man erhielt auf diese Weise 24 g der Titelverbindung als dunkelrotes Öl, das noch Lösungsmittel enthielt und ohne weitere Reinigung in die folgenden Umsetzungen eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.4 (s, 3H), 4.7 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 7.0 (s, 1H).

15

20

c) 5-Bromomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril:

25

Zu einer Lösung von 24g (152 mmol) 5-Hydroxymethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril in 180 ml Tetrahydrofuran wurden 44 g (167 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Man gab dann eine Lösung von 55g (167 mmol) Tetrabrommethan in 100 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man ließ 90 min lang bei Raumtemperatur rühren. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Hexan: Essigester 8:2). Man erhielt 34g der Titelverbindung, die noch ein wenig Lösungsmittel enthielt. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.4 (s, 3H), 5.0 (s, 2H), 7.3 (s, 1H).

30

35

d) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril:

40

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 33.8 g (152 mmol) 5-Bromomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril in 255 ml Tetrahydrofuran wurde portionsweise mit 5.0 g (167 mmol) Natriumhydrid (80 %ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von 36.4 g (167 mmol) Di-tert.-butyliminodicarboxylat in 255 ml Tetrahydrofuran hinzuge tropft, wobei die Temperatur 5°C nicht überstieg. Man ließ auf Raum-

45

temperatur kommen und über Nacht rühren. Man erwärmte zur Vervollständigung des Umsatzes noch drei Stunden lang auf 35°C, ließ danach auf Raumtemperatur abkühlen und versetzte langsam mit 510 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand mehrere Male mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhielt 57.6 g eines öligen Rückstandes, der noch Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat enthielt und als Rohprodukt in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde. ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.45 (s, 18H), 2.35 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 7.05 (s, 1H).

15 e) 5-Aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril Hydrochlorid:

52.6 g 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril (Rohprodukt aus d), maximal 139 mmol) wurden in 950 ml Essigsäureethylester gelöst und auf 0°C gekühlt. Man sättigte mit Chlorwasserstoffgas, wobei nach 10 min ein weißer Niederschlag ausfiel. Man rührte zwei Stunden lang bei Raumtemperatur, eine Stunde lang bei 30°C, engte die entstandene Suspension anschließend am Rotationsverdampfer ein, rührte den Rückstand mit Diethylether aus, filtrierte vom Lösungsmittel ab und trocknete den festen Rückstand bei Raumtemperatur im Vakuum. Man erhielt 24.7g (94%) der Titelverbindung als weißes Pulver. ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.4 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.3 (s, 1H), 8.8-9.0 (bs, 3H). ¹³C-NMR (DMSO-d₆): 15.0 (CH₃), 36.4 (CH₂), 104.8 (C-2), 113.8 (CN), 131.5 (C-4), 142.8 (C-5), 149.6 (C-3).

5-Aminomethyl-3-chlorthiophen-2-carbonitril-Hydrochlorid

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog 5-Aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril, wobei das eingesetzte 3-Chlor-2-cyanothiophen durch Dehydratisierung von 3-Chlorthiophen-2-carboxamid mit Trifluoressigsäureanhydrid hergestellt wurde.

40 5-Aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid

a) 2-Amino-3-cyan-4-methylthiophen-5-carbonsäureethylester

2-Amino-3-cyan-4-methylthiophen-5-carbonsäureethylester wurde nach "Organikum", 19. Aufl., Dt. Verlag der Wissenschaften, Leipzig, Heidelberg, Berlin, 1993, Kap. 6, S.374-375, ausgehend von 130 g (1.0 mol) Acetessigsäureethylester, 66 g

(1.0 mol) Malonsäuredinitril, 32 g (1.0 mol) Schwefel und 80 g (0.92 mol) Morpholin synthetisiert. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.25 (t, 3H), 2.3 (s, 3H), 4.2 (q, 2H), 7.9 (bs, 2H).

5

b) 4-Cyan-3-methylthiophen-2-carbonsäureethylester

10 Eine Lösung von 20.5 g (97.5 mmol) 2-Amino-3-cyan-4-methylthiophen-5-carbonsäureethylester in 600 ml einer 1:1-Mischung aus Acetonitril und Dimethylformamid wurde auf 5°C gekühlt und tropfenweise mit 15.7 g (146 mmol) tert.-Butylnitrit versetzt, wobei sich das Reaktionsgemisch erwärmte und eine heftige Gasentwicklung einsetzte. Man rührte sieben Stunden lang bei Raumtemperatur, engte am Rotationsverdampfer und
15 im Hochvakuum ein, reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel Dichlormethan) und erhielt 9.1 g (48 %) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.3 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.3 (q, 2H), 8.8 (s, 1H).

20

c) 5-Hydroxymethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril:

25 Zu einer Lösung von 25.1 g (129 mmol) 3-Cyan-4-methylthiophen-5-carbonsäureethylester in 400 ml Tetrahydrofuran wurden bei 0°C portionsweise 2.44 g (64 mmol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Man rührte fünf Stunden lang bei Raumtemperatur, vernichtete überschüssiges Reduktionsmittel durch Zugabe von 0.5 n Salzsäure, engte das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum ein, verdünnte mit Wasser und extra-
30 hierte dreimal mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden dann je einmal mit 0.5 n Salzsäure und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Man trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat, filtrierte das Trockenmittel ab und destillierte das Lösungsmittel im
35 Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ab. Man reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel Dichlormethan/Methanol 95:5) und erhielt 16.1 g (83%) der gewünschten Verbindung als leicht gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.2 (s, 3H), 4.6 (d, 2H), 5.7 (m, 1H), 8.35 (s, 1H).

40

d) 5-Bromomethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril:

45 Zu einer Lösung von 16 g (104 mmol) 5-Hydroxymethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril in 300 ml Tetrahydrofuran wurden bei 5°C 30 g (115 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Man gab dann eine Lösung von 38g (115 mmol) Tetrabrommethan in 100 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur

rühren. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Petrolether: Dichlormethan 1:1). Man erhielt 17 g (76%) der Titelverbindung als gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.25 (s, 3H), 5.0 (s, 2H), 8.5 (s, 1H).

e) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril:

10

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 17.2 g (79.5 mmol) 5-Bromomethyl-4-methylthiophen-3-carbonitril in 250 ml Tetrahydrofuran wurde portionsweise mit 3.5 g (103 mmol) Natriumhydrid (ölfrei) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von 22.5 g (103 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat in 100 ml Tetrahydrofuran hinzuge tropft, wobei die Temperatur 5°C nicht überstieg. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und zwei Stunden lang rühren. Man versetzte langsam mit 400 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand mit wenig Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhielt 28 g eines Öls, das noch Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat enthielt und als Rohprodukt in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.4 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.3 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 8.4 (s, 1H).

30

f) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid

Das aus e) erhaltene Rohprodukt (max 79 mmol) wurde in 280 ml Pyridin und 140 ml Triethylamin gelöst und bei Raumtemperatur mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die zuvor gelbe Lösung färbte sich grün. Man rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Zur Vervollständigung des Umsatzes wurde nochmals 15 min Schwefelwasserstoff eingeleitet und zwei Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Man trieb überschüssigen Schwefelwasserstoff mit Hilfe eines Stickstoffstromes über einen Waschturm aus. Danach wurde das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeengt, in Essigester aufgenommen, mehrmals mit 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Dabei wurden 27 g eines hellgelben festen Schaumes erhalten, der ohne weitere Reinigung in die folgende Umsetzung

eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.4 (s, 18H), 2.15 (s, 3H), 4.8 (s, 2H), 7.5 (s, 1H), 9.3 (bs, 1H), 9.75 (bs, 1H).

5 g) 5-Aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid Hydrochlorid

27 g 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid (Rohprodukt aus f), maximal 70 mmol) wurden in 400ml Essigsäureethylester gelöst und auf 0°C gekühlt. Man sättigte mit Chlorwasserstoffgas, wobei nach 10 min ein weißer Niederschlag ausfiel. Man rührte zwei Stunden lang bei Raumtemperatur, filtrierte den Niederschlag ab, wusch ihn mit Essigsäureethylester und trocknete den festen Rückstand bei Raumtemperatur im Vakuum. Man erhielt 13.6 g (87%) der Titelverbindung als weißes Pulver. EI-MS: M^+ = 186.

5-Aminomethyl-4-chlorthiophen-3-thiocarboxamid

20 a) 5-Formyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril:

Eine Lösung von 53.0 g (250 mmol) 2-Amino-4-chlor-5-formylthiophen-3-carbonitril (die Darstellung dieser Verbindung ist im Patent DB 3738910 beschrieben) in 600 ml einer 1:1-Mischung aus Acetonitril und Dimethylformamid wurde bei Raumtemperatur tropfenweise mit 35 g (325 mmol) tert.-Butylnitrit versetzt, wobei sich das Reaktionsgemisch von 20°C auf 37°C erwärmte und eine kräftige Gasentwicklung einsetzte. Man kühlte auf 25°C, rührte sieben Stunden bei Raumtemperatur, engte die schwarze Lösung am Rotationsverdampfer und im Hochvakuum ein, reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel Dichlormethan) und erhielt 29 g (68%) der gewünschten Verbindung als gelbes Öl. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 9.1 (s, 1H), 10.0 (s, 1H).

35

b) 5-Hydroxymethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril:

Zu einer Lösung von 28.5 g (166 mmol) 5-Formyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril in 400 ml absolutem Methanol wurden bei 5°C portionsweise 6.3 g (166 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich leicht und färbte sich dunkelrot. Man beobachtete eine starke Gasentwicklung. Nach zehn Minuten engte man das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum ein, nahm in 200 ml Essigester auf, extrahierte mit 200 ml 1 m Salzsäure, wusch zweimal mit je 250 ml Wasser und mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat, filtrierte das

Trockenmittel ab und destillierte das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur ab. Man erhielt 22 g (76%) der Titelverbindung als dunkelrotes Öl, das ohne weitere Reinigung in die folgenden Umsetzungen eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.65 (bs, 1H), 5.95 (t, 2H), 8.6 (s, 1H).

c) 5-Bromomethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril:

10 Zu einer Lösung von 21.7 g (125 mmol) 5-Hydroxymethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril in 250 ml Tetrahydrofuran wurden bei 5°C 36.1 g (137 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Man gab dann eine Lösung von 45.6 g (137 mmol) Tetrabrommethan in 100 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Man filtrierte vom Niederschlag ab, engte 15 das Filtrat am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum ein und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel Petrolether: Dichlormethan 1:1). Man erhielt 26.0 g (88%) der Titelverbindung als Öl. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): 20 δ = 4.95 (s, 2H), 8.8 (s, 1H).

d) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril:

25 Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 25.0 g (106 mmol) 5-Bromomethyl-4-chlorthiophen-3-carbonitril in 300 ml Tetrahydrofuran wurde portionsweise mit 6.9 g (159 mmol) Natriumhydrid (ölfrei) versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von 34.4 g (159 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat in 100 ml Tetrahydrofuran hinzugegetropft, wobei die Temperatur 5°C nicht 30 überstieg. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und zwei Stunden lang rühren. Man versetzte langsam mit 300 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand mit wenig 35 Wasser verdünnt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Ammoniumchloridlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhielt 51.3 g eines 40 Öls, das noch Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat und Lösungsmittelreste enthielt und als Rohprodukt in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.4 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 4.8 (s, 2H), 8.65 (s, 1H).

- e) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid

Ein Teil des aus d) erhaltenen Rohprodukts (39.4 g, max 106 mmol) wurde in 400 ml Pyridin und 40 ml Triethylamin gelöst und bei Raumtemperatur mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die zuvor gelbe Lösung färbte sich grün. Man rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Man trieb überschüssigen Schwefelwasserstoff mit Hilfe eines Stickstoffstromes über einen Waschturm aus. Danach wurde das Reaktionsgemisch in eisgekühlte, 20%ige Natriumhydrogensulfatlösung gegossen und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde anschließend mehrmals mit 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Dabei wurden 49.0 g eines lösungsmittelhaltigen Rückstandes erhalten, der ohne weitere Reinigung in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.4, 1.45 (s, 18H), 4.8 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 9.4 (bs, 1H), 10.0 (bs, 1H).

- f) 5-Aminomethyl-4-chlorthiophen-3-thiocarboxamid Hydrochlorid

38.0 g des Rohprodukts aus e), maximal 93 mmol, wurden in 400ml Essigsäureethylester gelöst und auf 0°C gekühlt. Man sättigte mit Chlorwasserstoffgas, wobei nach 10 min ein weißer Niederschlag ausfiel. Da der Umsatz noch nicht vollständig war, gab man 200 ml Essigsäureethylester hinzu, sättigte erneut mit Chlorwasserstoffgas und rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Petrolether nachgewaschen und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Man erhielt 21.1 g der Titelverbindung als weißes Pulver, das Ammoniumchlorid als Verunreinigung enthielt. EI-MS: M^+ = 206.

35 5-Aminomethyl-1-methyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonsäureamid

- a) Aminoethoxycarbonylthioessigsäureethylester

In eine Lösung von 29.1 g (294 mmol) Cyanameisensäureethylester und 0.4 g (0.57 ml, 5.1 mmol) Diethylamin in 20 ml Benzol wurde bei 0°C Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet, wobei sich die Lösung orange färbte. Man ließ übers Wochenende bei Raumtemperatur rühren, kühlte die Reaktionsmischung auf 0°C, filtrierte den entstandenen Niederschlag (29.1 g) ab und wusch mit kaltem Benzol nach. Die Mutterlauge wurde eingeeengt und erneut auf 0°C gekühlt. Man filtrierte ab, wusch mit Petrolether nach und erhielt weitere

5.7 g der Titelverbindung als leicht gelblichen Feststoff (Rf = 0.7, Dichlormethan/Methanol 9:1). Gesamtausbeute: 89 %. 1H-NMR (270 MHz, DMSO-d6): δ = 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.2 (q, J = 7 Hz, 2H) 9.9 (bs, 1H, NH), 10.4 (bs, 1H, NH).

5

b) Methyloxamidrazoncarbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 34.5 g (259 mmol) Aminoethoxycarbonylaminomethanhydrochlorid in 400 ml Ethanol wurde bei Raumtemperatur tropfenweise eine Lösung von 11.93 g (13.6 ml, 259 mmol) Methylhydrazin in 100 ml Ethanol gegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch leicht erwärmte. Man rührte drei Stunden bei Raumtemperatur, engte ein und setzte den Rückstand ohne weitere Reinigung in die Umsetzung c) ein.

15

c) Amino[(2-tert.butoxycarbonylamino-acetyl)-methyl-hydrazono-essigsäureethylester

Aktivierung von BOC-Gly-OH und Umsetzung mit b):

20

Zu einer Lösung von 54.46 g (311 mmol) BOC-Glycin in 400 ml Tetrahydrofuran wurden bei Raumtemperatur 37.7 g (51.7 ml, 373 mmol) Triethylamin gegeben. Man kühlte auf -5°C ab und tropfte innerhalb von 40 min langsam eine Lösung von 40.47 g (35.5 ml, 311 mmol) Chlorameisensäureethylester in 100 ml Tetrahydrofuran hinzu. Man rührte 30 min bei -5°C, filtrierte den entstandenen Niederschlag ab, wusch mit wenig Tetrahydrofuran nach und setzte das Filtrat direkt weiter um, indem man eine Lösung des Rückstandes aus b) (259 mmol) in 300 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur langsam hinzutropfte. Man rührte über Nacht, engte am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck zur Trockne ein und reinigte den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 95:5, Rf = 0.26). Man erhielt 15.7 g eines Öls, nahm in Diethylether auf und filtrierte den Niederschlag ab (8.5 g, 11%). 1H-NMR (270 MHz, DMSO-d6): δ = 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H), 2.9 (s, 3H), 3.6 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.3 (q, J = 7 Hz, 2H) 6.6 (t, J = 5 Hz 1H), 7.3 (bs, 2H).

30

35

40 d) 5-Aminomethyl-1-methyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonsäureethylester

45

7.0 g (23.2 mmol) Amino[(2-tert.butoxycarbonylamino-acetyl)-methyl-hydrazono-essigsäureethylester] wurden in 30 ml Xylol suspendiert und 10 min lang in ein auf 180°C vorgeheiztes Siliconölbad getaucht. Dann destillierte man das Lösungsmittel direkt aus der Reaktionsmischung ab und rührte den

Rückstand weitere 10 min bei 180°C. Man entfernte Lösungsmittelreste bei 50°C im Hochvakuum und erhielt 6.8 g (> 95 %) eines dunklen Öls, das ohne weitere Reinigung in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde. Eine Probe wurde über Kiesel-

5 gel filtriert und NMR-spektroskopisch untersucht. ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H), 3.9 (s, 3H), 4.2-4.4 (m, 4H), 7.5 (t, J = 5 Hz, 1H).

e) 5-Aminomethyl-1-methyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonsäureamid

10

In eine Lösung von 6.8 g (max. 23.2 mmol) 5-Aminomethyl-1-methyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonsäureethylester in 200 ml Ethanol wurde bei -10°C 20min lang Ammoniakgas eingeleitet. Man rührte noch eine Stunde bei 0°C und über Nacht bei

15 Raumtemperatur. Da der Umsatz unvollständig war, wurde die Prozedur der Gaseinleitung noch zweimal wiederholt (wie oben beschrieben) und über Nacht bei 0°C gerührt. Man engte am Rotationsverdampfer ein und reinigte den Rückstand säulen-

20 chromatographisch (Dichlormethan + 5-10% Methanol, R_f = 0.3 in Dichlormethan/Methanol 9:1). Man erhielt 4.71 g als farblo-loses Öl. ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.4 (s, 9H), 3.85 (s, 3H), 4.3 (d, J = 5 Hz, 3H), 7.4 (bs, 1H), 7.6 (bs, 1H), 7.65 (bs, J = 5 Hz, 1H).

25 f) 5-Aminomethyl-1-methyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonsäureamid-Hydrochlorid

30

In eine Lösung von 4.7 g (max. 18.4 mmol) 5-Aminomethyl-1-methyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonsäureamid in 600 ml Essig-

säureethylester wurde bei 5°C Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren, engte am Rotationsverdampfer ein, versetzte mit Diethylether, engte ein, nahm wieder in Diethylether auf, filtrierte den Nieder-

35 schlag ab und trocknete ihn. Man erhielt 3.7 g eines weißen Feststoffes, der noch Ammoniumchlorid enthielt. ¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.95 (s, 3H), 4.3 (bs, 2H), 7.6 (bs, 1H), 7.75 (bs, 1H), 8.7-8.9 (m, 2H).

40 5-Aminomethyl-3-cyanofuran-hydrochlorid:

a) 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-3-cyanofuran

45

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 20,5 g (0,11 mol) 5-Brom-methyl-3-cyanofuran (L. M. Pevzner, V. M. Ignat'ev, B. I. Ionin, Russ. J. of Gen. Chem. 1994, 64, 2, 125-128) in 50 mL Tetrahydrofuran wurde innerhalb von 30 min bei 0°C unter

Rühren zu einer Suspension von 4,8 g (0,12 mol) Natriumhydrid (60 %ige Dispersion in Mineralöl) in 30 mL Tetrahydrofuran gegeben. Anschließend wurde eine Lösung von 26,2 g (121 mmol) Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat in 50 mL Tetrahydrofuran hinzugetropft, wobei die Temperatur 5°C nicht überstieg. Man rührte drei Stunden bei 5-10°C, ließ auf Raumtemperatur erwärmen und über Nacht rühren. Man versetzte langsam mit 150 mL einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand viermal mit je 60 mL Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen zweimal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhielt nach dreistündigem Trocknen bei Raumtemperatur im Vakuum (1mm Hg) 33,2 g eines dunklen Sirups, der noch Di-tert.-butyl-iminodicarboxylat enthielt und als Rohprodukt in die folgende Umsetzung eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,40, 1,45 (s, 18H), 4,70 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 8,6 (s, 1H).

20 b) 5-Aminomethyl-3-cyanofuran-hydrochlorid

12,89 g 5-N,N-Bis(tert.-butoxycarbonyl)aminomethyl-3-cyanofuran (Rohprodukt aus a) wurden in 80 mL Essigsäureethylester gelöst und auf -10°C gekühlt. Man sättigte mit Chlorwasserstoffgas, wobei nach 15 min ein weißer Niederschlag ausfiel. Man ließ auf Raumtemperatur kommen und zwei Stunden lang rühren, engte die entstandene Suspension anschließend am Rotationsverdampfer ein, rührte den Rückstand (7 g) mit Diethylether aus, filtrierte vom Lösungsmittel ab und trocknete den festen Rückstand bei Raumtemperatur im Vakuum. Man erhielt 5 g (79 %) der Titelverbindung als leicht ockerfarbenes Pulver. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, d_6 -DMSO): δ = 4,15 (bs, 2H), 7,0 (s, 1H), 8,6-8,9 (m, 4H).

35 5-Aminomethyl-1-methylpyrrol-2-carbonitril:

a) 5-Cyano-1-methylpyrrol-2-carbaldehyd

1-Methylpyrrol wurde durch Umsetzung mit Chlorsulfonylisocyanat und Dimethylformamid in Acetonitril in 2-Cyano-1-methylpyrrol überführt (siehe z.B. C.E. Loader et al. Can. J. Chem. (1981), 59, 2673-6).

Diisopropylamin (17,5 mL, 124,38 mmol) wurde unter Stickstoff in THF (100 mL) vorgelegt. Bei -78°C wurde n-Butyllithiumlösung in Hexan (15%ig, 75,9 mL, 124,38 mmol) zugetropft. Anschließend wurde 45 min bei -20°C gerührt und dann wieder

auf -78°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von 1-Methylpyrrol-2-carbonitril (12 g, 113,07 mmol) in THF (50 mL) zugetropft. Nach 45 min Rühren bei -78°C wurde DMF (43,9 mL, 546,46 mmol) zugetropft und weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Zusatz von Zitronensäuremonohydrat (20,56 g) wurde auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser (112 mL) versetzt. Das THF wurde abrotiert, die wässrige Phase wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit Diethylether (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan). Ausbeute: 8,25 g (54 %). 1H-NMR (CDCl₃) δ = 4,1 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 9,7 (s, 1H).

b) 5-Hydroxymethyl-1-methylpyrrol-2-carbonitril

Das gemäß a) erhaltene Produkt (8,2 g, 61,1 mmol) wurde in Ethanol (200 mL) gelöst und bei -10°C mit Natriumborhydrid (2,31 g, 61,13 mmol) versetzt. Nach 1,5 h Rühren bei 0-5°C wurde das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand mit Eiswasser und 20 %iger Natriumhydrogensulfatlösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol=97,5/2,5). Ausbeute: 7,6 g (91 %). 1H-NMR (CDCl₃) δ = 1,9 (t, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,6 (d, 2H), 6,1 (d, 1H), 6,7 (d, 1H).

c) 5-Azidomethyl-1-methylpyrrol-2-carbonitril

Das gemäß b) erhaltene Produkt (7,5 g, 55,08 mmol) wurde in DMF (220 mL) gelöst und bei 0°C mit Triphenylphosphin (43,34 g, 165,25 mmol) versetzt. Nach 5 min Rühren bei dieser Temperatur wurde Tetrabrommethan (54,8 g, 165,25 mmol) zugegeben. Anschließend wurde 30 min bei 0°C und 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 0°C wurde mit Natriumazid (4,37 g, 67,21 mmol) versetzt. Anschließend wurde 4,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Bei 0°C wurde gesättigte Natriumchloridlösung zugetropft und der Ansatz mit Essigsäureethylester verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen und über

Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt (Kieselgel, Essigsäureethylester/Hexan=1/20). Ausbeute: 5,6 g (63 %).

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3,75 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,2 (d, 1H), 6,7 (d, 1H).

d) 5-Aminomethyl-1-methylpyrrol-2-carbonitril

- 10 Das gemäß c) erhaltene Produkt (4,71 g, 29,25 mmol) wurde in Methanol (100 mL) gelöst und mit Palladium auf Kohle (10 %ig, 1 g) versetzt. Anschließend wurde 4 h unter 1 Atmosphäre mit Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wurde über Celite® abfiltriert und das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wurde
- 15 mit Dichlormethan/Diethylether = 1/1 ausgerührt. Das Produkt wurde abgesaugt und im Vakuumtrockenschrank bei 35°C getrocknet. Ausbeute: 2,7 g (68 %).
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 6,05 (d, 1H), 6,7 (d, 1H).

20

4-Aminomethyl-1-methylpyrrol-2-carbonitril:

a) 5-Cyano-1-methylpyrrol-3-carbaldehyd

- 25 Aluminiumtrichlorid (24,24 g, 180,86 mmol) wurde in Nitromethan/Dichlormethan (1/1, 320 mL) gelöst, auf -20°C gekühlt und mit 1-Methylpyrrol-2-carbonitril (8 g, 75,36 mmol) versetzt. Anschließend wurde α,α -Dichlordimethylether (10,4 g, 90,43 mmol) gelöst in Dichlormethan (42 mL) zugetropft. Nach
- 30 4 h Rühren bei 0°C wurde der Ansatz auf Eis gegossen (200 g). Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abrotiert. Das Rohprodukt
- 35 wurde ohne weitere Reinigung in die folgenden Reaktionen eingesetzt. Ausbeute: 9,2 g (91 %).
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3,8 (s, 3H); 7,2 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 9,85 (s, 1H).

40

- b) 4-Aminomethyl-1-methylpyrrol-2-carbonitril wurde ausgehend von 5-Cyano-1-methylpyrrol-3-carbaldehyd analog der Synthese für 5-Aminomethyl-1-methylpyrrol-2-carbonitril dargestellt. Die Reduktion des 4-Azidomethyl-1-methylpyrrol-2-carbonitrils
- 45 erfolgte jedoch vorteilhafter Weise über eine Staudinger-Reaktion (siehe S. Nagarajan et al. J. Org. Chem. 1987, 52, 5044-6).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ = 3,77 (s, 3H), 3,84 (sbr, 2H), 7,00 (sbr, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,05 (sbr, 2H).

5-Aminomethyl-1-methylpyrrol-3-carbonitril:

5

a) 4-Cyano-1-methylpyrrol-2-carbaldehyd

1-Methylpyrrol-2-carbaldehyd (10 g, 91,6 mmol) wurde in Acetonitril (100 mL) gelöst und auf -45°C gekühlt. Chlor-sulfonylisocyanat (38,9 g, 274,9 mmol) in Acetonitril (40 mL) wurde über 40 min zugetropft. Anschließend wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach tropfenweiser Zugabe von Dimethylformamid (35 mL) wurde 1 h auf 50°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Eis (200 mL) und 2N Natronlauge (286 mL) gegeben. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt. Das Filtrat wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand mit dem zuvor gewonnenen Niederschlag vereint. Umkristallisation aus Petrolether ergab 4-Cyano-1-methylpyrrol-2-carbaldehyd (4,3 g) (siehe z.B. C.E. Loader et al. Can. J. Chem. (1981), 59, 2673-6)

1-H-NMR (CDCl₃) δ = 4,0 (s, 3H); 7,2 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 9,6 (s, 1H).

13-C-NMR (CDCl₃) δ = 37,4; 94,1; 114,7; 125,8; 132,2; 135,8; 179,7.

30

b) 5-Aminomethyl-1-methylpyrrol-3-carbonitril wurde ausgehend von 4-Cyano-1-methylpyrrol-2-carbaldehyd analog der Synthese für 5-Aminomethyl-1-methylpyrrol-2-carbonitril dargestellt.

1-H-NMR (DMSO-d₆) δ = 3,6 (s, 3H), 3,8 (s, 2H), 4,2 (sbr, 2H), 6,4 (s, 1H), 7,6 (s, 1H).

35

5-Aminomethyl-3-cyano-1,2,4-oxadiazol-hydrochlorid:

a) N-Boc-5-Aminomethyl-3-cyano-1,2,4-oxadiazol

40

N-Boc-5-Aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-2-carbonsäureethylester (S. Borg et al. J. Org. Chem. 1995, 60, 3112-20) wurde in Methanol (50 mL) gelöst. In diese Lösung wurde bei -10°C bis RT Ammoniak bis zur vollständigen Umsetzung eingeleitet. Das Lösungsmittel wurde abrotiert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in Dichlormethan (70 mL) gelöst und bei -5°C mit Diisopropylethylamin (2,9 mL, 16,55 mmol) versetzt. Anschließend

45

5 wurde Trifluoressigsäureanhydrid (1,06 mL, 7,61 mmol) gelöst in Dichlormethan (10 mL) zugetropft. Nach 1,5 h Rühren bei 0°C wurde der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt, 2x mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, 2x mit 5 %iger Zitronensäurelösung und 1x mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan:Methanol = 97,5:2,5). Ausbeute: 1,2 g (80 %).

10

b) 5-Aminomethyl-3-cyano-1,2,4-oxadiazol-hydrochlorid

15 Das gemäß a) erhaltene Produkt (0,9 g, 4,0 mmol) wurde in Dichlormethan (45 mL) gelöst und bei RT mit 4 M Salzsäure in Dioxan (3,9 mL, 15,61 mmol) versetzt. Nach 16 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel abrotiert. Ausbeute: 645 mg (100 %). 1-H-NMR (DMSO-d₆) δ = 4,6 (s, 2H), 9,2 (s, 3H).

1-Methyl-5-aminomethyl-pyrazol-3-carbonsäureamid:

20

a) 1-Methyl-5-amido-pyrazol-3-carbonsäuremethylester

25 1-Methyl-3-methoxycarbonyl-pyrazol-5-carbonsäurechlorid (dargestellt aus 3,7 g, 20,09 mmol 1-Methyl-3-methoxycarbonyl-3-carbonsäure, J. Org. Chem. 1989, 54, 428) wurde in Toluol gelöst und auf -10°C gekühlt. Anschließend wurde bei -10°C bis 0°C Ammoniak bis zur vollständigen Umsetzung eingeleitet. Das Lösungsmittel wurde abrotiert. Der Rückstand wurde in Ethanol aufgenommen. Nach 15 min Rühren wurde das Ethanol abrotiert, 30 der Rückstand in warmen Wasser gelöst und durch Abkühlen auf 0°C gefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Aceton gewaschen und im Vakuum bei 45°C getrocknet. Ausbeute: 1,5 g (41 %).

35 b) 1-Methyl-5-cyano-pyrazol-3-carbonsäuremethylester

40 Das gemäß a) erhaltene Produkt (1,5 g, 8,19 mmol) wurden in Dichlormethan (20 mL) aufgenommen. Bei -10°C wurde mit Diisopropylethylamin (3,85 mL, 22,11 mmol) versetzt und bei dieser Temperatur eine Lösung von Trifluoressigsäureanhydrid (1,3 mL, 9,44 mmol) in Dichlormethan (5 mL) über 45 min zuge- tropft. Anschließend wurde noch 1 h bei 0°C gerührt. Der Ansatz wurde mit Dichlormethan verdünnt, 2x mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, 2x mit 5 %iger Zitronensäure- 45 lösung und 1x mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abrotiert. Ausbeute: 1,35 g (100 %).

c) 1-Methyl-5-cyano-pyrazol-3-carbonsäureamid

Das gemäß b) erhaltene Produkt (1,35 g, 8,19 mmol) wurde in Methanol (50 mL) vorgelegt und auf -10°C gekühlt.

- 5 Anschließend wurde über 8 h Ammoniak eingeleitet. Nach 12 h Rühren bei RT hatte das Edukt abgereagert. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, mit kaltem Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 1,22 g (100 %).
1-H-NMR (DMSO-d₆) δ = 4,0 (s, 3H), 7,4 (s, 1H), 7,5 (s, 1H),
10 7,8 (s, 1H).

d) 1-Methyl-5-aminomethyl-pyrazol-3-carbonsäureamid

- Das gemäß c) erhaltene Produkt (0,4 g, 2,66 mmol) wurde in Essigsäure (30 mL) gelöst und mit 10 % Palladium auf Kohle (78 mg) versetzt. Anschließend wurde bei RT unter Normaldruck bis zum vollständigen Umsatz hydriert. Der Katalysator wurde über Celite® abfiltriert und das Lösungsmittel abrotiert.
Ausbeute: 0,4 g (100 %), FAB-MS (M+H⁺): 155.

20

1-Methyl-3-aminomethyl-pyrazol-5-carbonsäureamid

a) 1-Methyl-3-amido-pyrazol-5-carbonsäuremethylester

- 25 1-Methyl-5-methoxycarbonyl-pyrazol-3-carbonsäurechlorid (dargestellt aus 4.17 g, 22.6 mmol 1-Methyl-5-methoxycarbonyl-3-carbonsäure, J. Org. Chem. 1989, 54, 428) wurde in Toluol gelöst und auf -10°C gekühlt. Anschließend wurde bei
-10°C bis 0°C Ammoniak bis zur vollständigen Umsetzung eingeleitet. Das Lösungsmittel wurde abrotiert. Der Rückstand
30 wurde in Ethanol aufgenommen. Nach 15 min Rühren wurde das Ethanol abrotiert, der Rückstand in warmen Wasser gelöst und durch Abkühlen auf 0°C gefällt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Aceton gewaschen und im Vakuum bei 45°C
35 getrocknet. Ausbeute: 3.36 g (18.4 mmol, 81 %).
1H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ = 3.85 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.4 (sbr, 1H), 7.7 (sbr, 1H).

b) 1-Methyl-3-cyano-pyrazol-5-carbonsäuremethylester

40

Das gemäß a) erhaltene Produkt (3.36 g, 18.4 mmol) wurde analog der oben beschriebenen Methode zur Darstellung von 1-Methyl-5-cyano-pyrazol-3-carbonsäuremethylester umgesetzt.
Ausbeute: 2.59 g (15.7 mmol, 85 %).

- 45 1H-NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ = 3.90 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 7.60 (s, 1H).

c) 1-Methyl-3-cyano-pyrazol-5-carbonsäureamid

Das gemäß b) erhaltene Produkt (2.56 g, 15.5 mmol) wurde analog der oben beschriebenen Methode zur Darstellung von 1-Methyl-5-cyano-pyrazol-3-carbonsäureamid umgesetzt.

5 Ausbeute: 2.3 g (15.3 mmol, 99 %).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.15 (s, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.70 (sbr, 1H), 8.15 (sbr, 1H).

10 d) 1-Methyl-3-aminomethyl-pyrazol-5-carbonsäureamid x HCl

Das gemäß c) erhaltene Produkt (1.0 g, 6.7 mmol) wurde analog der oben beschriebenen Methode zur Darstellung von 1-Methyl-5-aminomethyl-pyrazol-3-carbonsäureamid umgesetzt. Ausbeute:

15 1.5 g (5.6 mmol, 83 %).

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) δ = 4.00 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.60 (sbr, 1H), 8.05 (sbr, 1H), 8.25 (sbr, 3H).

20 Durch wiederholtes Behandeln mit HCl in 1,4-Dioxan und anschließendes Einengen kann das Produkt in das entsprechende Hydrochlorid überführt werden.

Beispiel 1: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[2-(4-amidino)-thiazolylmethyl]amid-hydrochlorid

25

a) N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-CSNH₂)-thiaz

30 N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-OH (2,0 g, 4,14 mmol), 2-H₂N-CH₂-thiaz-4-CSNH₂ (1,0 g, 4,56 mmol) und Diisopropylethylamin (5,5 mL, 32,53 mmol) wurden in 25 mL Methylenchlorid gelöst, auf 0°C abgekühlt und 4,8 mL (6,21 mmol) einer 50%igen Lösung von Propanphosphonsäureanhydrid in Essigester zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei

35 0°C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mehrfach mit Ether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Aufgrund von leichten Verunreinigungen wurde das Produkt chromatographisch über Kieselgel gereinigt. Die sauberen Fraktionen

40 ließen sich aus Ether kristallisieren. Dabei wurden insgesamt 1,9 g des gewünschten Produktes erhalten.

45

- b) N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-C(SCH₃)NH)-thiaz-hydroiodid:

5 N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-CSNH₂)-thiaz (1,7 g, 2,67 mmol) wurden zusammen mit 3,7 mL Methyliodid in 30 mL Methylenchlorid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend im Vakuum schonend eingeeengt und als Rohprodukt (2,08 g, max 2,67 mmol) in nachfolgende Reaktion eingesetzt.

- 10 c) N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-C(NH₂)NH)-thiaz-hydroacetat:

15 N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-C(SCH₃)NH)-thiaz-hydroiodid (2,08 g, max 2,67 mmol) wurden in 20 mL Acetonitril gelöst, mit 0,6 g (8,01 mmol) Ammoniumacetat versetzt und 1,5 h bei 40-50°C gerührt. Nach Einrotieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, von unlöslichem überschüssigen Ammoniumacetat abfiltriert, die Methylenchloridlösung eingeeengt, der
20 Rückstand in Ether aufgenommen und das gewünschte Produkt mit n-Hexan als amorphe Festsubstanz ausgefällt. Das Rohprodukt (2,1 g) wurde in 20 mL Methanol gelöst und mittels Acetationenenaustauscher (3,7 g, Fluka, Best. Nr. 00402) in das entsprechende Acetat überführt.

25

- d) HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz-dihydrochlorid

30 N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-C(NH₂)NH)-thiaz x CH₃COOH (2,0 g, max 2,67 mmol) wurden in einem Gemisch aus 10 mL Dioxan und 20 mL 5N wässriger Salzsäurelösung 4 h auf 40-50°C erhitzt, anschließend mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert, die wässrige Phase im Vakuum etwas eingeeengt und anschließend gefriergetrocknet. Es wurden 1,4 g
35 HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz-dihydrochlorid als weiße amorphe Festsubstanz erhalten, FAB-MS (M+H⁺): 465

Beispiel 2: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-hydroacetat:

- 40 a) N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-4-(2-CN)-thioph

Ausgehend von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-OH (6,35 g, 13,17 mmol) und 4-H₂N-CH₂-thioph-2-CN (2,3 g, 13,17 mmol) erfolgte die Kupplung zu N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-4-(2-CN)-thioph analog Beispiel 1, wobei nach chromatographischer Reinigung 6,95 g des gewünschten Produktes
45 erhalten wurden.

- b) $N-(t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2)\text{-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH}_2\text{-4-(2-CSNH}_2\text{)-thioph}$

5 $N-(t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2)\text{-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH}_2\text{-4-(2-CN)-thioph}$
(6,95 g, 11,53 mmol) wurden in 40 mL Pyridin und 7 mL Triethylamin gelöst, bei 0-5 °C mit Schwefelwasserstoff gesättigt (grüne Lösung) und übers Wochenende bei Raumtemperatur stehen lassen. Nach Einengen im Vakuum bei 35 °C/35 mbar wurde der gelbe ölige Rückstand in 200 mL Ether aufgenommen, viermal mit je 20 mL 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung, 10 zweimal mit je 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, mit 20 mL Wasser gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es wurden 6,74 g als gelber fester Schaum erhalten.

- 15 c) $N-(t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2)\text{-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH}_2\text{-4-(2-C(SCH}_3\text{)NH)-thioph-hydroiodid}$

Das Rohprodukt von $N-(t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2)\text{-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH}_2\text{-4-(2-CSNH}_2\text{)-thioph}$ (6,74 g, 10,58 mmol) wurde in 65 mL 20 Methylenchlorid vorgelegt, mit 9,01 g (4,0 mL, 63,5 mmol) Methyliodid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wurde im Vakuum schonend eingeeengt, wobei 8,36 g als gelber fester Schaum erhalten wurden.

- 25 d) $N-(t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2)\text{-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH}_2\text{-4-(2-C(NH}_2\text{)NH)-thioph-hydroiodid}$

Das Rohprodukt von $N-(t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2)\text{-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH}_2\text{-4-(2-C(SCH}_3\text{)NH)-thioph-hydroiodid}$ (8,36 g, max 10,58 mmol) 30 wurde zusammen mit 16,3 g (21,16 mmol) einer 10 %igen Ammoniumacetatlösung in Methanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Da das Edukt nicht vollständig umgesetzt war, wurden nochmals 1,63g der 10 %igen Ammoniumacetatlösung zugegeben und nochmals über Nacht gerührt. Nach Einrotieren 35 des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, von unlöslichem überschüssigen Ammoniumacetat abfiltriert, erneut im Vakuum eingeeengt, wobei 7,12 g des gewünschten Produktes als gelber fester Schaum erhalten wurden.

40

- e) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(D)-Cha-Pro-NH-CH}_2\text{-4-(2-am)-thioph-hydroacetat}$

Das aus vorangegangenen Versuch erhaltene Rohprodukt von 45 $N-(t\text{-BuO}_2\text{C-CH}_2)\text{-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH}_2\text{-4-(2-C(NH}_2\text{)NH)-thioph-hydroiodid}$ wurde in 100 mL Methylenchlorid gelöst, mit 24,5 mL etherischer Salzsäurelösung (ca. 5 N) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene

- 5 Suspension wurde im Vakuum eingeeengt, zweifach mit Methylenchlorid kodestilliert und der Rückstand mittels Acetat-Ionenaustauscher (Fluka, Best. Nr. 00402) in das Essigsäuresalz überführt, wobei 4,92 g erhalten wurden. 2,5 g davon wurden mittels MPLC (RP-18, Acetonitril/Wasser) gereinigt und die Fraktionen gefriergetrocknet. Man erhielt 1,23 g des Zielproduktes als amorphen weißen Feststoff.

FAB-MS (M+H⁺): 464

10

Beispiel 3: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-pipecolylsäure-[5-(2-amidino)-thienylmethyl]amidhydroacetat:

- 15 a) H-Pic-NH-CH₂-5-(2-CN)-thioph

- 20 Boc-Pic-OH (10,1 g, 44,05 mmol) und 5-H₂N-CH₂-thioph-2-CN-hydrochlorid (8,54 g, 48,88 mmol) wurden in Dichlormethan (150 mL) gelöst, bei 0°C mit Ethyldiisopropylamin (53,2 mL, 311,08 mmol) und mit einer 50 %igen Lösung von Propanphosphonsäureanhydrid in Essigsäureethylester (46 mL, 217 mmol) versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0°C und 1 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Dichlormethan verdünnt, mit 20 % iger Natriumhydrogensulfatlösung (4x),
- 25 Natriumhydrogencarbonatlösung (3x) und gesättigter Natriumchloridlösung (1x) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abfiltrieren des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand (18,41 g) wurde zur Abspaltung der Boc-Gruppe mit 200 mL
- 30 Isopropanol und 50 mL 6,8 N isopropanolischer Salzsäurelösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde zur Trockne eingedampft, zweimal mit Dichlormethan kodestilliert und der Rückstand mit Ether ausgerührt. Man erhielt 12,7 g des gewünschten Produktes als hellbraunes
- 35 Pulver.

- b) HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-5-(2-am)-thioph-hydroacetat

- 40 Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte durch Kupplung der beiden Bausteine N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-OH und H-Pic-NH-CH₂-5-(2-CN)-thioph analog Beispiel 2a). Die Umsetzung zum Endprodukt HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pic-NH-CH₂-5-(2-am)-thioph-hydroacetat wurde analog Beispiel 2b) bis d) durchgeführt,
- 45 FAB-MS (M+H⁺): 478

Beispiel 4: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolyl-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-hydrochlorid

5 a) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-4-(2-am)-thioph-dihydrochlorid}$
Diese Verbindung wurde ausgehend von Boc-Pyr-OH,
 $4\text{-H}_2\text{N-CH}_2\text{-thioph-2-CN x HCl}$ und $\text{N-(t-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{)-N-Boc-(D)-Chg-OH}$ über mehrere Stufen analog Beispiel 2 und 3 hergestellt.

10 b) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(D)-Chg-Pro-NH-CH}_2\text{-4-(2-am)-thioph-dihydrochlorid}$
1,1 g (2,11 mmol) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(D)-Chg-Pyr-NH-CH}_2\text{-4-(2-am)-thioph-dihydrochlorid}$ wurden in einem Gemisch aus 30 mL Wasser und 10 mL Eisessig gelöst, mit 0,5g 10 % igem Palladium auf Aktivkohle versetzt und 8 h unter leichtem Überdruck bei Raumtemperatur hydriert. Nach Austausch des
15 Katalysators wurde erneut 8 h hydriert, vom Katalysator abgesaugt, über Celite® filtriert und anschließend die wäßrig organische Phase gefriergetrocknet. Dabei wurden 0,86 g des gewünschten Produktes als weißer amorpher Feststoff erhalten.

20 FAB-MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 450

Alternativ zu der hier beschriebenen Darstellungsweise kann
anstelle von Boc-(L)-3,4-dehydroprolin direkt Boc-prolin
25 eingesetzt werden, womit die Hydrierstufe entfällt.

Beispiel 5: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolyl-[2-(4-amidino)-thiazolylmethyl]amid

30 Diese Verbindung kann analog Beispiel 1 ausgehend von $\text{N-(t-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{)-N-Boc-(D)-Chg-Pro-OH}$ und $2\text{-H}_2\text{N-CH}_2\text{-thiaz-4-CSNH}_2$ hergestellt werden.

35 Beispiel 6: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid:

Diese Verbindung kann ausgehend von $\text{N-(t-BuO}_2\text{C-CH}_2\text{)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-OH}$ und $4\text{-H}_2\text{N-CH}_2\text{-thioph-2-CN}$ analog Beispiel 2 hergestellt oder durch Hydrierung von $\text{HOOC-CH}_2\text{-(D)-Cha-Pyr-NH-CH}_2\text{-4-(2-am)-thioph}$ analog Beispiel 4 synthetisiert werden.
40

Beispiel 7: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(2-amidino-3,4-dimethyl)-thienylmethyl]-amid:

- 5 Diese Verbindung kann ausgehend von 5-H₂N-CH₂-(3,4-Me₂)-thioph-2-CONH₂ und N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-OH analog Beispiel 2a) in N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-5-(2-CONH₂-3,4-Me₂)-thioph überführt werden. Nach Dehydratisierung des Amids zur Nitrilfunktion mit Trifluoressigsäureanhydrid und
- 10 Diisopropylethylamin in Methylenchlorid können die Amidinfunktion analog Beispiel 2 aufgebaut und anschließend die Schutzgruppen abgespalten werden.

Beispiel 8a: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cycloheptylglycyl-prolyl-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-hydroacetat:

15

Beispiel 8b: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(L)-cycloheptylglycyl-prolyl-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-hydroacetat

- 20 Diese Verbindungen können ausgehend von 4-H₂N-CH₂-thioph-2-CN, Boc-Pyr-OH und N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D,L)-Chg-OH analog Beispiel 3 hergestellt, auf der Endstufe analog Beispiel 4 hydriert und anschließend mittels MPLC (RP 18, Acetonitril/Wasser) getrennt werden. Wird anstelle von Boc-Pyr-OH Boc-Pro-OH
- 25 in die Synthese eingesetzt, so erübrigt sich der Hydrierschritt.

Beispiel 9a: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclopentylglycyl-prolyl-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-hydroacetat:

- 30 Beispiel 9b: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(L)-cyclopentylglycyl-prolyl-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-hydroacetat

- Diese Verbindungen können ausgehend von 4-H₂N-CH₂-thioph-2-CN, Boc-Pyr-OH und N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D,L)-Cpg-OH analog Beispiel
- 35 3 hergestellt, auf der Endstufe analog Beispiel 4 hydriert und anschließend mittels MPLC (RP 18, Acetonitril/Wasser) getrennt werden. Wird anstelle von Boc-Pyr-OH Boc-Pro-OH in die Synthese eingesetzt, so erübrigt sich der Hydrierschritt.

- 40 Beispiel 10: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[4-(2-amidino)-thiazolylmethyl]amid

- Diese Verbindung kann analog Beispiel 1 ausgehend von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-OH und 4-H₂N-CH₂-thiaz-2-CSNH₂
- 45 hergestellt werden.

Beispiel 11: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-propyl-[4-(2-amidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung kann analog Beispiel 1 ausgehend von

- 5 N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Chg-Pro-OH und 4-H₂N-CH₂-thiaz-2-CSNH₂ hergestellt werden.

Beispiel 12: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-propyl-5-(3-amidino)-isoxazolylmethyl]amid:

10

Diese Verbindung kann ausgehend von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-OH und 5-H₂N-CH₂-isox-3-CONH₂ analog Beispiel 2a) in N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-5-(3-CONH₂)-isox überführt werden. Nach Dehydratisierung des Amids zur Nitrilfunktion

- 15 mit Trifluoressigsäureanhydrid und Diisopropylethylamin in Methylenchlorid können die Amidinfunktionen analog Beispiel 20 durch Umsetzen mit Ammoniak und Acetylcystein aufgebaut und anschließend die Schutzgruppen abgespalten werden.

20 Beispiel 13: 1-[N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl]-azetidin-2-carbonsäure-[5-(3-amidino)thienylmethyl]amid

- a) 1-[N-t-Butoxycarbonyl)-(D)-cyclohexylglycyl]-azetidin-2-carbonsäure-[5-(3-cyano)thienylmethyl]amid
25

30 Zu einer Lösung von 3,9 g (11,5 mmol) 1-[N-(t-Butoxycarbonyl)-(D)-cyclohexylglycyl]-azetidin-2-carbonsäure (WO 9429336) und 2 g (11,5 mmol) 5-Aminomethyl-3-cyanothiophen-hydrochlorid in 40 mL Methylenchlorid tropfte man bei -5°C 5,9 g (45,8 mmol) Diisopropylethylamin und anschließend 11,5 mL (14,9 mmol) 50%ige Propanphosphonsäureanhydridlösung in Essigsäureethylester. Es wurde 2 h nachgerührt, wobei die Temperatur auf 10°C anstieg. Die organische Phase wurde mit Wasser, 5%iger Natriumbicarbonat- und 5%iger Zitronensäurelösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Eluent: Essigsäureethylester) des Rückstands ergab 4,5 g (85% d. Th.) weißes, amorphes Pulver, FAB-MS: 461
35
40 (M+H⁺).

- b) 1-[N-(t-Butoxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylglycyl]-azetidin-2-carbonsäure-[5-(3-cyano)thienylmethyl]amid

45 4,5 g (3,8 mmol) der vorstehenden Verbindung wurden in 70 mL Isopropanol gelöst, mit 12,3 mL 4N Salzsäure in Dioxan versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach

Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Methylenchlorid gelöst und 3x mit Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Extrakte wurden mit 1N Natronlauge alkalisch gestellt, die abgeschiedene ölige Base 3x mit Methylenchlorid extrahiert und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Es verblieben 2,9 g (8 mmol) Öl. Dieses wurde in 50 mL Methylenchlorid und 10 mL Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 2,1 g (16 mmol) Diisopropylethylamin und 1,5 g (7,6 mmol) Bromessigsäure-t-butylester 24 h bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Die organische Phase wurde jeweils 2x mit 5 %iger Zitronensäurelösung, 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Es verblieben 3,3 g (92% d. Th.) leicht gelbliches Öl. FAB-MS: 475 (M+H⁺).

c) 1-[N-(Hydroxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylglycyl]-azetidin-2-carbonsäure-[5-(3-amidino)thienylmethyl]amid

Die Überführung des vorstehenden Produkts in das Amidin erfolgte analog Beispiel 2. Das erhaltene Rohamidin enthielt beträchtliche Mengen eines Nebenprodukts und mußte säulenchromatographisch (Kieselgel, Eluent: Methylenchlorid: Methanol:Essigsäure = 24:6:1,5) gereinigt werden. Es wurden 0,9 g weißes, amorphes Pulver isoliert. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und der t-Butylestergruppe erfolgte durch 12stündiges Stehenlassen in 3N Salzsäure. Nach Abdestillieren der Salzsäure am Schluß unter Zusatz von Toluol wurde der salzsaure Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit einem Methanol/25%igem Ammoniak-Eluenten (50/2,5) in das Betain überführt. Man erhielt 0,45 g weißes, amorphes Pulver, FAB-MS: 463 (M+H⁺).

Beispiel 14: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino)-furylmethyl]amid-hydroacetat

a) Prolyl-[5-(3-cyano)-furylmethyl]amid-hydrochlorid

Zu einer Suspension von 2,5 g (15,8 mmol) 5-Aminomethyl-3-cyanofuranhydrochlorid in 50 mL Dichlormethan wurden bei Raumtemperatur 3,05 g (14 mmol) Boc-Pro-OH und 6,11 g (47,3 mmol) Ethyldiisopropylamin gegeben. Unter leichter Kühlung tropfte man bei 5 °C 15,8 mL (74,5 mmol) einer 50 %igen Lösung von Propanphosphonsäureanhydrid in Essigsäureethylester hinzu. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur

5 wurde mit Essigsäureethylester verdünnt, dreimal mit 5%iger Zitronensäurelösung, dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abfiltrieren des Trockenmittels wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Man erhielt 4,3 g (86 %) eines gelblichen Öls, das direkt weiter umgesetzt wurde.

10 Das gemäß a) erhaltene Öl (4,3 g, 13,5 mmol) wurde zur Abspaltung der Boc-Gruppe in 40 mL Essigsäureethylester gelöst und bei 0°C mit Chlorwasserstoff gesättigt. Man ließ über Nacht rühren und engte das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Man erhielt 3,4 g (99 %) der Titelverbindung.

15 b) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-cyano)-furylmethyl]amid

20 2,58 g (6,7 mmol) t-BuO₂C-CH₂-Boc-(D)-Cha-OH und 1,7 g (6,7 mmol) Prolyl-[5-(3-cyano)-furylmethyl]amid-hydrochlorid wurden in 20 mL Dichlormethan suspendiert und mit 3,45 g (26,8 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ca. 5°C abgekühlt und tropfenweise mit 6,7 mL einer 50 %igen Lösung von Propanphosphonsäureanhydrid in

25 Essigsäureethylester versetzt, wobei sich die Lösung klärte. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde mit Essigsäureethylester verdünnt, dann jeweils dreimal mit 20%iger Natriumhydrogensulfatlösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das

30 Lösungsmittel nach Abtrennung des Trockenmittels im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Man erhielt 3,7 g des gewünschten Produktes als Öl.

35 c) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidothiocarbonyl)-furylmethyl]amid

40 Das gemäß b) erhaltene Produkt wurde in Pyridin (30 mL) und Triethylamin (15 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur mit Schwefelwasserstoff gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der überschüssige Schwefelwasserstoff wurde mit Stickstoff verdrängt und das Reaktionsgemisch auf 300 mL eisgekühlte 5%ige Natriumhydrogensulfatlösung gegossen. Man extrahierte dreimal mit Essigsäureethylester und wusch die vereinigten organischen Phasen noch ein-

45 mal mit 5%iger Natriumhydrogensulfatlösung. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahl-

vakuum abdestilliert. Das erhaltene Rohprodukt (3,3 g) wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

- 5 d) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-S-methyliminothiocarbonyl)-furylmethyl]amid-hydroiodid

10 Das gemäß c) erhaltene Rohprodukt wurde in 50 mL Aceton gelöst und mit 8,3 g (58,7 mmol) Methyliodid versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Man löste den Rückstand in wenig Essigsäureethylester und tropfte die Lösung in Diisopropylether ein, wobei sich ein Niederschlag bildete, der abgesaugt und mit Diisopropylether nachgewaschen wurde.
15 Nach Trocknen bei Raumtemperatur im Vakuum erhielt man 3,3 g eines festen Schaums.

- 20 e) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino)-furylmethyl]amid-hydroacetat.

25 Das gemäß d) erhaltene Rohprodukt (3,3 g, 4,3 mmol) wurde in 40mL Acetonitril gelöst, mit 0,99 g (12,9 mmol) Ammoniumacetat versetzt und zwei Stunden bei 40°C gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert, der Rückstand in Diethylether aufgenommen, die Salze abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Reversed phase HPLC (Acetonitril/Wasser und Essigsäure-Puffer) gereinigt, wobei man 991 mg eines gelben festen Schaums erhielt.

- 30 f) N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino)-furylmethyl]amid-hydroacetat

35 Das gemäß e) erhaltene Produkt (991 mg, 1,68 mmol) wurde mit 20 mL einer 1 N wässrigen Salzsäurelösung versetzt. Nach dreistündigem Rühren bei 45°C wurde mit Wasser verdünnt und die erhaltene Mischung gefriergetrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in Methanol gelöst und über einen Ionenaustauscher (Fluka, Bestell-Nr. 00402) in das Acetatsalz überführt. Man erhielt 484 mg des gewünschten Produktes.
40 FAB-MS (M+H⁺): 446

Beispiel 15: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolyl-[5-(3-amidino)-furylmethyl]amid-hydroacetat:
FAB-MS (M+H⁺): 434

5 Die Darstellung lässt sich analog Beispiel 14 durchführen, wobei in b) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylglycin anstelle von N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclo-hexylalanin eingesetzt wird.

10 Beispiel 16: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(2-amidino-1-methyl)pyrrolylmethyl]amid:

- a) N-Boc-N-(tert. butyloxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolin (2,5 g, 5,18 mmol) wurde in trockenem Methylenchlorid (30 mL) gelöst, auf -10°C gekühlt und bei dieser Temperatur mit N-Ethyl-diisopropylamin (3,9 mL, 22,27 mmol) versetzt. Nach 5 min Rühren wurde mit einer Lösung von 5-Aminomethyl-1-methylpyrrol-2-carbonitril (0,7 g, 5,18 mmol) in Methylenchlorid (15 mL) versetzt. Anschließend wurde eine 50%iger Propanphosphonsäureanhydridlösung in Essigsäureethylester (4,6 mL, 6,21 mmol) über 20 min zugetropft. Nach 90 min Rühren bei -10°C bis 0°C wurde mit Methylenchlorid verdünnt, 2x mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (je 15 mL), 2x mit 5%iger Zitronensäurelösung (je 15 mL) und 1x mit gesättigter Natriumchloridlösung (15 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt chromatographisch (Kieselgel, Methylenchlorid:Methanol = 95:5) gereinigt. Ausbeute: 2,3 g (74 %).
- 30 b) Das gemäß a) erhaltene Produkt (2,3 g, 3,83 mmol) wurde in einem Gemisch aus trockenem Methylenchlorid und Methanol (1:1, 50 mL) gelöst und mit Hydroxylaminhydrochlorid (664 mg, 9,56 mmol) und N-Ethyl-diisopropylamin (4 mL, 23,0 mmol) versetzt, 7 h auf 40°C und anschließend 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigsäure auf pH 5 angesäuert. Die wässrige Lösung wurde mit Methylenchlorid (2x) und Essigsäureethylester (1x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (Kieselgel, Methylenchlorid:Methanol = 95:5). Ausbeute: 1,6 g (weißer Schaum, 66 %),
FAB-MS (M+H⁺): 633.

- c) Das gemäß b) erhaltene Produkt (1,6 g, 2,53 mmol) wurde in trockenem Methanol (35 mL) gelöst, mit Essigsäure (0,3 mL, 5,06 mmol) und Raney-Nickel (84 mg) versetzt und bei 50°C und 1 Atmosphäre Wasserstoff hydriert (2,5 h). Nach Abkühlen wurde der Katalysator über Celite® abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 1,7 g (weißer Schaum, 99 %), FAB-MS (M+H⁺): 617.
- d) Das gemäß c) erhaltene Produkt (1,7 g, 2,50 mmol) wurde in trockenem Methylenchlorid (50 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Nach 2 h Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt chromatographisch gereinigt (RP18, Acetonitril:Wasser = 1:9 mit 0,1% Essigsäurezusatz). Ausbeute: 760 mg (57 %), Schmelzpunkt: 184-185°C, FAB-MS (M+H⁺): 461.
- Beispiel 17: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[2-(4-amidino-1-methyl)pyrrolmethyl]amid wurde analog Beispiel 16 dargestellt, FAB-MS (M+H⁺): 461.
- Beispiel 18: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[4-(2-amidino-1-methyl)pyrrolylmethyl]amid läßt sich analog Beispiel 16 darstellen.
- Beispiel 19: N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[2-(4-amido)oxazolylmethyl]amid-hydrochlorid läßt sich analog Beispiel 1 ausgehend von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-OH und 2-Amino-methyl-4-thiocarboxamidoxazol darstellen.
- Beispiel 20: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino-1-methyl)pyrazolylmethyl]amid-hydrochlorid:
- a) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexylalanylprolyl-[5-(3-amido-1-methyl)-pyrazolylmethyl]amid
- N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-OH (1,25 g, 2,59 mmol) wurde in Dichlormethan (30 mL) vorgelegt. Bei -10°C wurde Diisopropylethylamin (1,95 mL, 11,16 mmol) zugetropft. Anschließend wurde eine Lösung von 1-Methyl-5-aminomethyl-pyrazol-3-carbonsäureamid (0,4 g, 2,59 mmol) in Tetrahydrofuran (20 mL) zugegeben. Nach 5 min Rühren wurde eine 50 %ige Propanphosphonsäureanhydrid Essigsäureethylesterlösung (2,36 mL, 3,11 mmol) und Dichlormethan (5 mL) innerhalb von 5 min zugetropft. Nach 45 min Rühren bei 0°C wurde für 12 h auf RT erwärmt. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rück-

stand in Dichlormethan aufgenommen und 2x mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, 2x mit 5%iger Zitronensäurelösung und 1x mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel
5 abrotiert. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (RP-18, Acetonitril, Wasser). Ausbeute: 220 mg (14 %).
FAB-MS (M+H⁺): 619.

- b) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexyl-
10 alanyl-prolyl-[5-(3-cyano-1-methyl)-pyrazolylmethyl]amid

Das gemäß a) erhaltene Produkt (220 mg, 0,36 mmol) wurde in Dichlormethan (15 mL) gelöst und bei -10°C mit Diisopropyl-
ethylamin (0,17 mL, 0,96 mmol) versetzt. Nach 5 min Rühren
15 wurde eine Lösung von Trifluoressigsäureanhydrid (0,057 mL, 0,41 mmol) in Dichlormethan (1 mL) zugetropft. Nach 1 h bei 0°C wurde mit Dichlormethan verdünnt, 2x mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, 2x mit 5 %iger Zitronensäurelösung und 1x mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen.
20 Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abrotiert. Ausbeute: 180 mg (84 %).

- c) N-(tert.Butoxycarbonyl-methylen)-(N-Boc)-(D)-cyclohexyl-
25 alanyl-prolyl-[5-(3-amidino-1-methyl)-pyrazolylmethyl]amid-
hydroacetat

Das gemäß b) erhaltene Produkt (180 mg, 0,3 mmol) wurde in Methanol (1 mL) gelöst und mit Acetylcystein (52,8 mg, 0,32 mmol) versetzt. Anschließend wurde bei 35°C Ammoniak bis
30 zur vollständigen Umsetzung eingeleitet. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und das Rohprodukt mittels eines Ionenaustauschers (Acetat auf polymerem Träger, Fluka 00402) ins Acetat überführt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch gereinigt (RP-18, Acetonitril, Wasser). Ausbeute: 50 mg (16 %),
35 FAB-MS (M+H⁺): 618.

- d) N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino-1-methyl)pyrazolylmethyl]amid Hydrochlorid

40 Das gemäß c) erhaltene Produkt (50 mg, 0,081 mmol) wurde in Dichlormethan (5 mL) gelöst und mit 5 M Salzsäure in Diethylether (0,147 mL) versetzt. Nach 12 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel abrotiert das Produkt in Wasser aufgenommen und lyophilisiert. Ausbeute: 40 mg (92 %), FAB-MS (M+H⁺): 462.

45

Beispiel 21: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino)-1,2,4-oxadiazolylmethyl]amid
Hydrochlorid lässt sich ausgehend von
t-BuO₂C-CH₂-(Boc)-(D)-Cha-Pro-OH und 5-Amino-3-
5 cyano-1,2,4-oxadiazol analog Beispiel 20 darstellen.

Beispiel 22: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolyl-[5-(2-amidino-3-methyl)-thienylmethyl]amid:

10 Diese Verbindung wurde ausgehend von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Chg-Pro-OH und 5-Aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril Hydrochlorid analog Bsp. 2 a)-e) dargestellt.
FAB-MS (M+H⁺): 464

15 Beispiel 23: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(2-amidino-3-methyl)-thienylmethyl]amid:
Diese Verbindung wurde ausgehend von
N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-OH und 5-Aminomethyl-3-methylthiophen-2-carbonitril Hydrochlorid analog Bsp. 2 a)-e) dargestellt.
20 gestellt.
FAB-MS (M+H⁺): 478

Beispiel 24: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino-1-methyl)-triazylmethyl]amid:

25 Diese Verbindung wurde ausgehend von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pyr-OH und 5-Aminomethyl-1-methyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-carbonsäureamid dargestellt. Zunächst verfuhr man analog Bsp. 20a)-d) und erhielt N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexyl-
30 alanyl-dehydroprolyl-[5-(3-amidino-1-methyl)-triazylmethyl]amid.
Diese Verbindung wurde analog Bsp. 4b) in die Titelverbindung überführt.
FAB-MS (M+H⁺): 463

35 Beispiel 25: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolyl-[5-(3-amidino-1-methyl)-triazylmethyl]amid:

Diese Verbindung wurde ausgehend von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Chg-Pyr-OH und 5-Aminomethyl-1-methyl-1H-[1,2,4]-triazol-3-
40 carbonsäureamid dargestellt. Zunächst verfuhr man analog Bsp. 20a)-d) und erhielt N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-dehydroprolyl-[5-(3-amidino-1-methyl)-triazylmethyl]amid. Diese Verbindung wurde analog Bsp. 4b) in die Titelverbindung überführt.
45 FAB-MS (M+H⁺): 449

Beispiel 26: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino-4-chlor)-thienylmethyl]amid:

Diese Verbindung wurde ausgehend von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-
5 Cha-Pro-OH und 5-Aminomethyl-4-chlorthiophen-3-thiocarboxamid
Hydrochlorid analog Bsp. 1a)-d) dargestellt.
ESI-MS (M+H⁺): 498

10 Beispiel 27: N-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino-4-chlor)-thienylmethyl]amid:

Diese Verbindung wurde dargestellt, indem man in eine auf 0°C
gekühlte Lösung von 100 mg (0.18 mmol) N-(Hydroxycarbonyl-
methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino-4-chlor)-
15 thienyl]methylamid (vorangehendes Beispiel 26) in 10 ml Ethanol
Chlorwasserstoff bis zur Sättigung einleitete und fünf Stunden
bei Raumtemperatur rührte. Man engte ein, codestillierte dreimal
mit je wenig Toluol, um Chlorwasserstoffreste zu entfernen. Der
Rückstand (100 mg, 95%) wurde in Ethanol gelöst und mittels
20 Acetationentauscher (Fluka, Best.-Nr. 00402) in das entsprechende
Acetat überführt.
ESI-MS (M+H⁺): 526

Beispiel 28: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino-4-methyl)-thienylmethyl]amid:
25

Diese Verbindung wurde ausgehend von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-
Cha-Pro-OH und 5-Aminomethyl-4-methylthiophen-3-thiocarboxamid
Hydrochlorid analog Bsp. 1a)-d) dargestellt.
30 ESI-MS (M+H⁺): 478

Beispiel 29: N-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino-4-methyl)-thienylmethyl]amid:

35 Diese Verbindung wurde dargestellt, indem man in eine auf 0°C
gekühlte Lösung von 100 mg (0.186 mmol) N-(Hydroxycarbonyl-
methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(3-amidino-4-methyl)-
thienyl]methylamid (vorangehendes Beispiel 28) in 10 ml Ethanol
Chlorwasserstoff bis zur Sättigung einleitete und fünf Stunden
40 bei Raumtemperatur rührte. Man engte ein, codestillierte dreimal
mit je wenig Toluol, um Chlorwasserstoffreste zu entfernen. Der
Rückstand (89 mg, 85%) wurde in Ethanol gelöst und mittels
Acetationentauscher (Fluka, Best.-Nr. 00402) in das entsprechende
Acetat überführt.
45 FAB-MS (M+H⁺): 506

Beispiel 30: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[5-(2-amidino-3-chlor)-thienylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich nach folgender Reaktionssequenz herstellen: Kupplung von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-OH mit
5 5-H₂N-CH₂-(2-CN-3-Cl)-thioph zu N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-5-(2-CN-3-Cl)-thioph, Amidinbildung und anschließende Schutzgruppenabspaltung analog Beispiel 2.

10 Beispiel 31: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolyl-[5-(2-amidino-3-chlor)-thienylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich nach folgender Reaktionssequenz herstellen: Kupplung von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Chg-Pro-OH mit
15 5-H₂N-CH₂-(2-CN-3-Cl)-thioph zu N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-5-(2-CN-3-Cl)-thioph, Amidinbildung und anschließende Schutzgruppenabspaltung analog Beispiel 2.

Beispiel 32: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid
20

Diese Verbindung lässt sich aus N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-4-(2-am)-thioph durch Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

25

Beispiel 33: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolyl-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich aus N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-4-(2-am)-thioph durch Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.
30

Beispiel 34: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-azetidin-2-carbonsäure-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid
35

Diese Verbindung lässt sich aus N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-4-(2-am)-thioph durch Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.
40

Beispiel 35: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-[2-(4-amidino)-thienylmethyl]amid

45 Diese Verbindung lässt sich aus N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-4-(2-am)-thioph durch Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

Beispiel 36: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-propyl-[2-(4-amidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich aus N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-
5 Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz durch Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

Beispiel 37: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-propyl-[2-(4-amidino)-thiazolylmethyl]amid

10

Diese Verbindung lässt sich aus N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz durch Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

15 Beispiel 38: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-azetidin-2-carbonsäure-[2-(4-amidino)-thiazolyl-methyl]amid

Diese Verbindung lässt sich aus N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-
20 Aze-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz durch Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

Beispiel 39: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-[2-(4-amidino)-thiazolyl-methyl]amid
25

Diese Verbindung lässt sich aus N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz durch Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

30

Beispiel 40: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-propyl-[4-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich durch Umsetzung von
35 (t-BuO₂C-CH₂)-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-(2-CN)-4-thioph mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung (HCl in Dichlormethan bei Raumtemperatur) darstellen.

40 Beispiel 41: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-propyl-[4-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich durch Umsetzung von
45 (t-BuO₂C-CH₂)-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-(2-CN)-4-thioph mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

Beispiel 42: N-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-prolyl-[4-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich durch Umsetzung von

- 5 (t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-(2-CN)-4-thioph mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Ethanol bei Raumtemperatur) darstellen.

- 10 Beispiel 43: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolyl-[4-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich durch Umsetzung von

- 15 (t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-(2-CN)-4-thioph mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung (HCl in Dichlormethan bei Raumtemperatur) darstellen.

- 20 Beispiel 44: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolyl-[4-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich durch Umsetzung von

- 25 (t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-(2-CN)-4-thioph mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

Beispiel 45: N-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolyl-[4-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl]amid

30

Diese Verbindung lässt sich durch Umsetzung von

- 35 (t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-(2-CN)-4-thioph mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Ethanol bei Raumtemperatur) darstellen.

Beispiel 46: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-[4-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl]amid

40

Diese Verbindung lässt sich durch Umsetzung von

- 45 (t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-(2-CN)-4-thioph mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung (HCl in Dichlormethan bei Raumtemperatur) darstellen.

Beispiel 47: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-[4-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl]amid

5 Diese Verbindung läßt sich durch Umsetzung von (t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-(2-CN)-4-thioph mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

10

Beispiel 48: N-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-[4-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl]amid

15 Diese Verbindung läßt sich durch Umsetzung von (t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-(2-CN)-4-thioph mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Ethanol bei Raumtemperatur) darstellen.

20

Beispiel 49: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-azetidin-2-carbonsäure-[4-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl]amid

25 Diese Verbindung läßt sich durch Umsetzung von (t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-(2-CN)-4-thioph mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung (HCl in Dichlormethan bei Raumtemperatur) darstellen.

30

Beispiel 50: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-azetidin-2-carbonsäure-[4-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl]amid

35 Diese Verbindung läßt sich durch Umsetzung von (t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-(2-CN)-4-thioph mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

40

Beispiel 51: N-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-azetidin-2-carbonsäure-[4-(2-hydroxyamidino)-thienylmethyl]amid

45 Diese Verbindung läßt sich durch Umsetzung von (t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-(2-CN)-4-thioph mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raum-

temperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Ethanol bei Raumtemperatur) darstellen.

Beispiel 52: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-
5 prolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung läßt sich durch Umsetzung von
(t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-(4-CN)-2-thiaz mit
Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raum-
10 temperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung (HCl in
Dichlormethan bei Raumtemperatur) darstellen.

Beispiel 53: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-
15 prolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung läßt sich durch Umsetzung von
(t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-(4-CN)-2-thiaz mit
Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raum-
temperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und
20 Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

Beispiel 54: N-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-
prolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazolylmethyl]amid

25 Diese Verbindung läßt sich durch Umsetzung von
(t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-(4-CN)-2-thiaz mit
Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raum-
temperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und
Umesterung (HCl in Ethanol bei Raumtemperatur) darstellen.

30

Beispiel 55: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-
prolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung läßt sich durch Umsetzung von
35 (t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-(4-CN)-2-thiaz mit
Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raum-
temperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung (HCl in
Dichlormethan bei Raumtemperatur) darstellen.

40 Beispiel 56: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-
prolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung läßt sich durch Umsetzung von
(t-BuO₂C-CH₂-)-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-(4-CN)-2-thiaz mit
45 Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raum-
temperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und
Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

Beispiel 57: N-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-prolyl-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich durch Umsetzung von

- 5 (t-BuO₂C-CH₂)-(Boc)-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-(4-CN)-2-thiaz mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Ethanol bei Raumtemperatur) darstellen.

- 10 Beispiel 58: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich durch Umsetzung von

- 15 (t-BuO₂C-CH₂)-(Boc)-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-(4-CN)-2-thiaz mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung (HCl in Dichlormethan bei Raumtemperatur) darstellen.

- 20 Beispiel 59: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich durch Umsetzung von

- 25 (t-BuO₂C-CH₂)-(Boc)-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-(4-CN)-2-thiaz mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

- 30 Beispiel 60: N-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-azetidin-2-carbonsäure-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich durch Umsetzung von

- 35 (t-BuO₂C-CH₂)-(Boc)-(D)-Chg-Aze-NH-CH₂-(4-CN)-2-thiaz mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Ethanol bei Raumtemperatur) darstellen.

- 40 Beispiel 61: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-azetidin-2-carbonsäure-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung lässt sich durch Umsetzung von

- 45 (t-BuO₂C-CH₂)-(Boc)-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-(4-CN)-2-thiaz mit Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raum-

temperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung (HCl in Dichlormethan bei Raumtemperatur) darstellen.

- 5 Beispiel 62: N-(Methoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-azetidin-2-carbonsäure-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung läßt sich durch Umsetzung von (t-BuO₂C-CH₂)-(Boc)-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-(4-CN)-2-thiaz mit 10 Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Methanol bei Raumtemperatur) darstellen.

- 15 Beispiel 63: N-(Ethoxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-azetidin-2-carbonsäure-[2-(4-hydroxyamidino)-thiazolylmethyl]amid

Diese Verbindung läßt sich durch Umsetzung von (t-BuO₂C-CH₂)-(Boc)-(D)-Cha-Aze-NH-CH₂-(4-CN)-2-thiaz mit 20 Hydroxylaminhydrochlorid (Methanol, Diisopropylethylamin, Raumtemperatur) und anschließende Schutzgruppenabspaltung und Umesterung (HCl in Ethanol bei Raumtemperatur) darstellen.

- 25 Beispiel 64: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(R)-cyclohexylalanyl-(3S)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-carbonsäure-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-hydrochlorid

- a) N-Boc-N-(tert.-butoxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylalanyl-(3S)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-carbonsäure 30

Zu einer Lösung von 9.95 g (25.8 mMol) N-Boc-N-(tert.-butoxycarbonylmethylen)-(D)-cyclohexylalanin, 7.4 g (25.8 mMol) (S)-4-Benzyl-3-[(S)-2,3,4,5-tetrahydro-3-pyridazinyl]-2-oxazolidinon (Y. Nakamura, C. Shin, Chem. Lett. 1991, 1953) und 35 7.4 g (38.7 mMol) EDC-hydrochlorid in 80 ml CH₂Cl₂ gab man bei -5°C 3.3 g (25.8 mMol) Diisopropyl-ethylamin und 1.5 g (12.3 mMol) Dimethylaminopyridin und ließ 2 Stunden bei -5°C und 12 Stunden bei Raumtemperatur rühren.

40 Die Reaktionslösung wurde mit 200 ml Ether verdünnt, mit 5 %iger Zitronensäurelösung, 5 %iger NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und nach Trocknen und Abziehen des Lösungsmittels der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Methylenchlorid Aceton, 50/2.5). Man erhielt 4.0 g (24 % d. Th.) 45 gelbliches Öl, FAB-MS (M+H⁺): 655. Dieses wurde in 80 ml THF und 27 ml Wasser gelöst, nacheinander bei 0°C 2.8 ml 30 %iges H₂O₂ und 12.6 ml 1n NaOH zugetropft und 2.5 Stunden nach-

gerührt. Nach Zugabe von 15 g einer gesättigten wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung wurde mit Ether extrahiert, die alkalische Phase abgetrennt und mit 1M KHSO_4 -Lösung sauer gestellt. Nach mehrmaliger Extraktion mit Ether, Trocknung und

5 Abdestillieren des Lösungsmittels verblieben 2.2 g weißes amorphes Pulver.

b) $\text{HOOC-CH}_2\text{-(D)-Cha-(3S)-2,3,4,5-tetrahydropyridazin-3-carbonsäure-[2-(4am)-thienylmethyl]amid-hydrochlorid}$

10

0.7 g (1.4 mMol) der vorstehenden Säure und 0.3 g 2-Amino-methyl-4-amidino-thiophen-dihydrochlorid wurden in 4 ml DMF suspendiert. Nach Zugabe von 0.145 g (1.44 mMol) N-Methyl-morpholin bei 0°C erfolgte eine fast vollständige Lösung, die

15 mit 0.475 g (1.45 mMol) 0-[(Cyan-ethoxycarbonylmethylen)-amino]-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TOTU) und weiteren 0.14 g N-Methylmorpholin versetzt wurde. Das Reaktionsgemisch ließ man bei 0°C 3 Stunden unter Stickstoff rühren und destillierte anschließend bei einer Badtemperatur

20 von 35°C und ~1 mbar das DMF weitgehend ab. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt. (Eluent: CH_2Cl_2 /MeOH, 45/5, gegen Ende unter Zugabe von 0.7 Teilen 50 %iger Essigsäure). Man erhielt 0.75 g eines schwach gelblichen, amorphen Pulvers.

25

Dieses wurde in 5 ml CH_2Cl_2 und 10 ml Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von 30 ml Toluol wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Ether behandelt und anschließend auf einer Kieselgelsäule (Eluent: MeOH/25 %iges NH_3 , 50/2) in das Betain

30 überführt. Das Betain wurde in 20 ml Wasser gelöst, mit 1N HCl auf pH 4.5 eingestellt und gefriergetrocknet. Man erhielt 0.36 g amorphes Pulver, FAB-MAS ($\text{M}+\text{H}^+$): 476.

35 Beispiel 65: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(R)-cyclohexylalanyl-(3S)-pyrazolidin-3-carbonsäure-[4-(2-amidino-thienyl-methyl)amid-hydrochlorid

8.36 g (21.7 mMol) N-Boc-N-(tert.-butoxycarbonylmethylen)-(D)-

40 cyclohexylalanin und 5 g (21.7 mMol) (3S)-1-tert.-Butoxycarbonyl-pyrazolin-3-carbonsäuremethylester [H.O. Kim, C. Lum, M.S. Lee, THL 38 (28), 4935 (1997)] wurden in 60 ml CH_2Cl_2 gelöst, unter Rühren bei -8°C 6.1 g (31.8 mMol) EDC-HCl zugegeben und nach weiteren 20 Minuten 4.0 g (31 mMol) Diisopropylethylamin zuge-

45 tropft. Nach 40 minütigem Rühren wurden 0.8 g DMAP hinzugefügt und zwei Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Zusatz von 200 ml Ether wurde mit 5 %iger Zitronensäure-, 5 %iger

NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und anschließend der Ether nach Trocknen abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: CH₂Cl₂/Aceton, 50/2) isolierte man 8.2 g (63 % d. Th.) weißes, amorphes Pulver.

5

- Verseifung: 8.0 g (13.4 mMol) des Esters wurden in 60 ml Dioxan und 12 ml Wasser gelöst und bei 10°C mit 15 ml 1n NaOH versetzt. Nach 1,5 Stunden wurde mit 1n HCl auf pH 8 eingestellt, das Dioxan abdestilliert, der Rückstand mit 250 ml Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 1n KHSO₄-Lösung auf pH 2.5 eingestellt und die abgeschiedene Säure mit Ether extrahiert. Nach Abziehen des Ethers verblieben 7.7 g amorphe Säure. Eine aus wassergesättigtem n-Hexan umkristallisierte Probe schmilzt bei 115 bis 120°C und zeigt einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +112.4^\circ\text{C}$ (CHCl₃, c = 1).

- Die Kopplung mit 4-Aminomethyl-2-amidino-thiophen-dihydrochlorid wurde analog Beispiel 64 Stufe b) durchgeführt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH/50 %ige Essigsäure, 40/10/0.7) erhielt man ausgehend von 4.15 g vorstehender Säure 4 g N-Boc-N-(tert.-Butoxycarbonylmethylen)-(R)-cyclohexylalanyl-(3S)-pyrazolidin-3-carbonsäure-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-acetat.

- 25 Schutzgruppenspaltung: Die vorstehende Verbindung wurde in 12 ml Dioxan gelöst, mit 20 ml 1n HCl versetzt und 4.5 Stunden auf 75°C erhitzt. Die Lösung wurde mit 50 ml Wasser verdünnt, mit einem Ionenaustauscher (3-A4 Resin, BioRad) auf pH 4 eingestellt und das Wasser abdestilliert. Der Rückstand wurde in Isopropanol gelöst und das Hydrochlorid durch Zugabe von Ether ausgefällt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Eluent: CH₂Cl₂/MeOH/50 %ige Essigsäure, 35/15/7) wurde der Rückstand in Wasser gelöst, mit 1n HCl auf pH 4 eingestellt und gefriergetrocknet. Man erhielt 1.6 g amorphes Hydrochlorid, FAB-MS (M+H⁺): 465.

35

Analog Beispiel 65 wurden erhalten:

- Beispiel 66: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(R)-cyclohexylalanyl-(3R)-pyrazolidin-3-carbonsäure-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-hydrochlorid
40 Weißes, amorphes Pulver. FAB-MS (M+H⁺): 465

- Beispiel 67: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(R)-cyclohexylglycyl-(3R)-pyrazolidin-3-carbonsäure-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-hydrochlorid
45 Weißes, amorphes Pulver. FAB-MS (M+H⁺): 451

Beispiel 68: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(R)-cyclohexylglycyl-(3S)-pyrazolidin-3-carbonsäure-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-hydrochlorid
Weißes, amorphes Pulver. FAB-MS (M+H⁺): 451

5

Beispiel 69: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(R)-cyclohexylglycyl-(-)-thiazolidin-2-carbonsäure-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid-hydrochlorid
Ausgangsmaterial: (-)-Thiazolidin-2-carbonsäuremethylester [R.L. Johnson, E.E. Smissman, J. Med. Chem. 21, 165 (1978)]

10

Beispiel 70: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(R)-cyclohexylalanyl-(-)-thiazolidin-2-carbonsäure-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid
Weißes, amorphes Pulver. FAB-MS (M+H⁺): 482

15

Beispiel 71: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(R)-cyclohexylalanyl-(L)-octahydroindol-2-carbonsäure-(4-(2-amidino)-thienylmethyl)-amid-hydrochlorid
Weißes, amorphes Pulver. FAB-MS (M+H⁺): 518

20

Beispiel 72: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(R)-cyclohexylglycyl-(L)-octahydroindol-2-carbonsäure-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]-amid-hydrochlorid
Weißes, amorphes Pulver. FAB-MS (M+H⁺): 504

25

Beispiel 73: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylalanyl-(4S)-5.5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure-[2-(4-amidino)-thienylmethyl]amid

30

Diese Verbindung läßt sich nach folgender Reaktionssequenz herstellen: Kupplung von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-OH mit (5S)-5.5-Me₂-thz-4-OMe- [J. Samanen u.a., Int. J. Peptide Protein Res. 35, 501 (1990)] zu N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-(2.2-Me₂-thz-4)-OMe, alkalische Hydrolyse des Methylesters, Kupplung der entstandenen Säure mit H₂N-CH₂-(2-CN)-2-thioph zu N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-(2.2-Me₂-thz-4)-NH-CH₂-2-(4-CN)-thioph, Amidinbildung und anschließende Schutzgruppenabspaltung analog Beispiel 2b-e. FAB-MS (M+H⁺): 505; Fp 184-7°C (Z.)

35

40

Beispiel 74: N-(Hydroxycarbonyl-methylen)-(D)-cyclohexylglycyl-5.5-dimethylthiazolidin-4-carbonsäure-[4-(2-amidino)-thienylmethyl]amid

45

95

Diese Verbindung lässt sich nach folgender Reaktionssequenz herstellen: Kupplung von N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Chg-OH mit 5.5-Me₂-thz-4-OMe- zu N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Chg-(2.2-Me₂-thz-4)-OMe, alkalische Hydrolyse des Methylesters,

- 5 Kupplung der entstandenen Säure mit H₂N-CH₂-(2-CN)-4-thioph zu N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Chg-(5.5-Me₂-thz-4)-NH-CH₂-4-(2-CN)-thioph, Amidinbildung und anschließende Schutzgruppenabspaltung analog Beispiel 2b-e. FAB-MS (M+H⁺): 491, Fp 164-166°C (Z.)

10 Beispiele 75 - 90

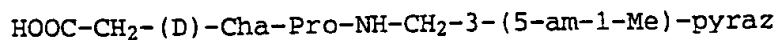
Analog Beispiel 14 aus WO98/06741 lassen sich aus den entsprechenden A-B-D- und E-F-Bausteinen folgende Verbindungen darstellen:

15

75. HOOC-CH₂-(D)-(p-OMe-Phe)-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thioph
 76. HOOC-CH₂-(D)-(p-OMe-m-Cl-Phe)-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thioph
 77. HOOC-CH₂-(D)-(p-OMe-Phe)-Pro-NH-CH₂-5-(2-am-3-Me)-thioph
 78. HOOC-CH₂-(D)-(p-CF₃-Phe)-Pro-NH-CH₂-5-(2-am-3-Me)-thioph
 20 79. HOOC-CH₂-(D)-(p-Cl-m-Cl-Phe)-Pro-NH-CH₂-5-(2-am-3-Me)-thioph
 80. HOOC-CH₂-(D)-(p-CF₃-Phe)-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thioph
 81. HOOC-CH₂-(D)-Cha-Pro-NH-CH₂-2-(4-am-5-Me)-thiaz
 82. HOOC-CH₂-(D)-Chg-Pro-NH-CH₂-2-(4-am-5-Me)-thiaz
 83. HOOC-CH₂-(D)-(p-OMe-Phe)-Pro-NH-CH₂-2-(4-am-5-Me)-thiaz
 25 84. HOOC-CH₂-(D)-(p-OMe-Phe)-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
 85. HOOC-CH₂-(D)-(p-CF₃-Phe)-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
 86. HOOC-CH₂-(D)-(p-CF₃-Phe)-Pro-NH-CH₂-2-(4-am-5-Me)-thiaz
 87. HOOC-CH₂-(D)-(p-iPr-m-Me-Phe)-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
 88. HOOC-CH₂-(D)-(p-OMe-m-Cl-Phe)-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
 30 89. HOOC-CH₂-(D)-(p-Cl-m-Cl-Phe)-Pro-NH-CH₂-2-(4-am)-thiaz
 90. HOOC-CH₂-(D)-(p-Cl-m-Cl-Phe)-Pro-NH-CH₂-2-(5-am-4-Me)-thiaz

Beispiel 91

- 35 Analog Beispiel 20 lässt sich aus dem entsprechenden E-Baustein und N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-OH folgende Verbindung darstellen:



40

Beispiel 92

HOOC-CH₂-(D)-Cha-Thz-4-NH-CH₂-5-(2-am)-thioph wurde analog Beispiel 3 aus Boc-Thz-4-OH, 5-H₂N-CH₂-thioph-2-CN und

- 45 N-(t-BuO₂C-CH₂)-N-Boc-(D)-Cha-Pro-OH dargestellt.

Pharmakologische Beispiele

Beispiel A

Chromogener Test für Kallikrein-Inhibitoren

5

Reagenzien: Kallikrein aus humanen Plasma (Nr. K 3126, Sigma, Deisenhofen, Deutschland)

Substrat: Chromozym GK (Nr. 709875, Boehringer, Mannheim, Deutschland)

10

Puffer: 20mM Tris(HCl pH = 8.50

Experimentelles Verfahren:

15

Der chromogene Test zur Bestimmung der Kallikrein-Aktivität wird in Mikroplatten durchgeführt. 2 µl der Substanzlösung in DMSO werden zu 93 µl Puffer gegeben, mit einer finalen Konzentration von 0.01 Units/ml Kallikrein vermischt. Es wird 10 Minuten bei 20 bis 25°C inkubiert. Der Test wird gestartet, indem 100 µl Substrat (500 µmol/l finale Konzentration) zugegeben werden. Nach weiteren 30 Minuten Inkubation wird bei 405 nm im Photometer die Absorption gemessen.

20

25 Beispiel B

Thrombinzeit

Reagenzien: Thrombin Reagenz (Kat. Nr. 126 594, Boehringer, Mannheim, Deutschland)

30

Präparation von Citrat-Plasma:

9 Teile von venösem humanem Blut der V. cephalica werden mit einem Teil Natriumcitrat Lösung (0,11 mol/l) gemischt. Anschließend abzentrifugiert. Das Plasma kann bei -20°C gelagert werden.

35

Experimentelles Verfahren:

50 µl Testsubstanz Lösung und 50 µl Citrat-Plasma werden für 2 Minuten bei 37°C inkubiert (CL8, ball type, Bender & Hobein, München, FRG). Anschließend wird 100 µl Thrombin Reagenz (37°C) zugegeben. Die Zeit bis zur Bildung des Fibrinbetrumpfen wird bestimmt.

40

45

Beispiel C

Chromogener Test für Thrombin Inhibitoren

- 5 Reagenzien: Humanes Plasma Thrombin (Nr. T-8885, Sigma,
Deisenhofen, Deutschland)
Substrat: H-D-Phe-Pip-Arg-pNA2HCl (S-2238,
Chromogenix, Mölndahl, Schweden)
Puffer: Tris 50 mmol/l, NaCl 154 mmol/l, pH 8.0

10 Experimentelle Durchführung:

- 15 Der chromogene Test kann in Mikrotiterplatten durch-
geführt werden. 10 µl Substanz Lösung in DMSO werden
zu 250 µl Puffer mit Thrombin (finale Konzentration
0.1 NIH-Units/ml) gegeben und 5 Minuten bei 20 bis
28°C inkubiert. Der Test wird durch Zugabe von 50 µl
Substrat Lösung in Puffer (finale Konzentration
100 µmol/l) gestartet, bei 28°C inkubiert und nach
5 Minuten durch Zugabe von 50 µl Zitronensäure (35 %) gestoppt. Die Absorption wird bei 405/630 nm
20 gemessen.

Beispiel D

Plättchenaggregation im Plättchen-reichen Plasma:

- 25 Reagenzien: Humanes Plasma Thrombin (Nr. T-8885, Sigma,
Deisenhofen, Deutschland)

Herstellung des citratreichen Plättchen-reichen Plasma:

- 30 Venöses Blut aus der Vena cephalica von gesunden
medikamentenfreien Testpersonen wird gesammelt. Das
Blut wird 9 zu 1 mit 0,13 molarem Trinatriumcitrat
gemischt.
Plättchen-reiches Plasma (PRP) wird durch Zentri-
fugation bei 250 x g (10 Minuten bei Raumtemperatur)
35 hergestellt. Plättchen-armes Plasma (PPP) wird durch
Zentrifugation für 20 Minuten bei 3600 x g her-
gestellt. PRP und PPP können für 3 Stunden bei
Raumtemperatur in verschlossenen PE-Gefäßen auf-
gehoben werden. Die Plättchen-Konzentration wird mit
40 einem Zellzähler gemessen und sollte zwischen 2,5 bis
2,8·10⁸/ml liegen.

Experimentelles Verfahren:

- 45 Die Plättchen-Aggregation wird turbidimetrisch bei
37°C gemessen (PAP 4, Biodata Corporation, Horsham,
PA, USA). Bevor Thrombin zugegeben wird, werden
215,6 µl PRP für 3 Minuten mit 2,2 µl Testsubstanz

inkubiert und anschließend 2 Minuten bei 1000 rpm gerührt. Bei einer finalen Konzentration von 0,15 NIH-Units/ml führen 2,2 µl Thrombinlösung zum maximalen Aggregationseffekt bei 37°C/1000 rpm. Der inhibierte Effekt der Testsubstanzen wird bestimmt, indem die Aggregationsrate (Steigung) von Thrombin ohne Substanz mit der Rate von Thrombin mit Testsubstanz bei verschiedenen Konzentrationen verglichen wird.

5

10

15

20

25

30

35

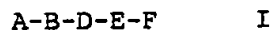
40

45

Patentansprüche

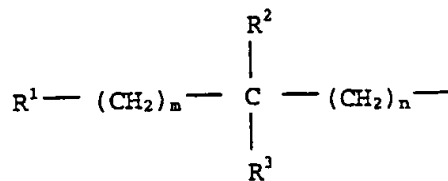
1. Verbindungen der Formel I

5



worin A, B, D, E und F folgende Bedeutung besitzen:

10 A:



15

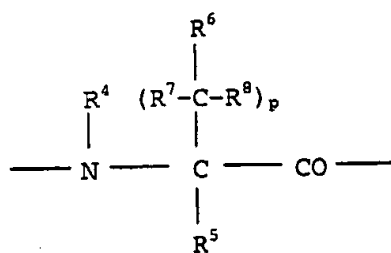
worin

- 20 m 0, 1 oder 2,
 n 0, 1 oder 2,
 R¹ HOOC-, C₁₋₆-Alkyl-OOC-, Aryl-C₀₋₄-alkyl-OOC oder -OH,
 R² H-, C₁₋₄-Alkyl- oder R¹-(CH₂)_m- und
 R³ H- oder C₁₋₄-Alkyl-,

25 darstellen,

B:

30



35

worin

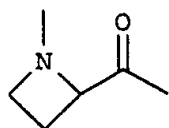
- R⁴ H-, C₁₋₄-Alkyl- oder R¹-(CH₂)_m- (wobei R¹ und m die oben angegebene Bedeutung besitzen),
 40 p 0 oder 1,
 R⁵ H- oder C₁₋₄-Alkyl-,
 R⁶ H-, C₁₋₈-Alkyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 3-Indolyl-, 4-Imidazolyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, Phenyl-, welches bis zu drei gleiche oder verschiedene
 45 Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, HO-, BnO-, F- oder Cl- tragen kann, C₃₋₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier gleiche oder verschiedene C₁₋₄-Alkylreste

tragen kann und/oder worin eine oder zwei C-C-Einfachbindungen im Ring durch eine C=C-Doppelbindung ersetzt sein können und/oder an welches ein Phenylring ankondensiert sein kann, C₇₋₁₂-Bicycloalkyl- oder C₁₀-Tricycloalkyl- oder

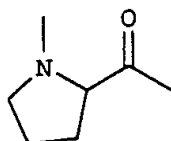
R⁴ und R⁶ zusammen eine Ethylen- oder Propylengruppe,
 R⁷ H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, welches bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, CF₃-, C₁₋₄-Alkoxy-, F- oder Cl- tragen kann, C₃₋₈-Cycloalkyl-,
 welches bis zu vier gleiche oder verschiedene C₁₋₄-Alkylreste tragen kann und
 R⁸ H oder C₁₋₄-Alkyl,

bedeuten,

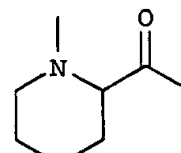
D:



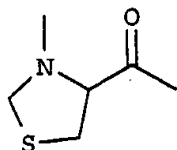
II



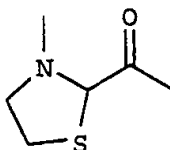
III



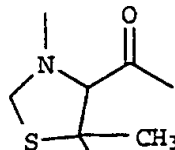
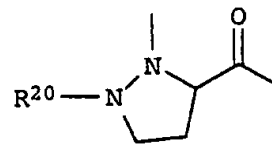
IV



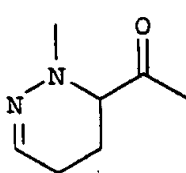
VI



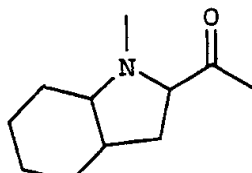
VII

VIII CH₃

IX

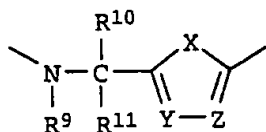


X



XI

worin R²⁰ H, C₁₋₄-Alkyl, Bn oder BnO(CO)- bedeutet und
 wobei folgendes gilt:
 wenn D II, III oder XI ist, dann hat E folgende Bedeutung:



worin

- 5 a) im Fall von X = S, O, NH oder NR¹²,
Y -CR¹³=, -CH= und
Z -CR¹⁴= bedeuten
oder
Y -CR¹³= und
Z -CH= bedeuten

10 oder

- b) im Fall von X = NR¹²,
Y -CH= und
Z -CH= bedeuten

15 oder

- c) im Fall von X = S, O oder NH,
Y -CR¹⁵= und
Z -N= bedeuten
20 oder
Y -N= und
Z -CR¹⁵= bedeuten

oder

25

- d) im Fall von X = -NR¹²-,
Y -N= und
Z -CR¹⁶=, -N= bedeuten
oder
30 Y -CR¹⁶= und
Z -N= bedeuten

und

- 35 R⁹ H- oder C₁₋₃-Alkyl-,
R¹⁰ H- oder C₁₋₄-Alkyl-,
R¹¹ H- oder C₁₋₄-Alkyl-,
R¹² CH₃- oder C₂H₅-,
R¹³ Cl-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl-,
40 R¹⁴ Cl-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl-,
R¹⁵ CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl-,
R¹⁶ H-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl- und
R²⁰ dasselbe wie oben
bedeuten,
45

oder wenn D IV, VI, VII, VIII, IX oder X ist, dann hat E folgende Bedeutung:



worin

X O, S oder -NR¹⁷- bedeutet

10

und

Y -N= und

Z -CR¹⁶= oder -N= bedeuten

15

oder

Y -CR¹⁶= und

Z -N= bedeuten

oder

Y -CR¹⁸= und

20

Z -CR¹⁹= bedeuten

und

R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁶ und R²⁰ dasselbe wie oben,

25

R¹⁷ H, CH₃- oder C₂H₅-,

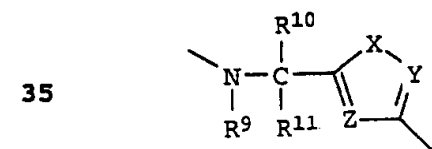
R¹⁸ H-, Cl-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl-,

R¹⁹ H-, Cl-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl- bedeuten,

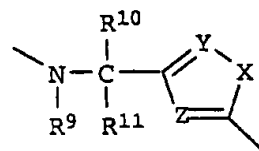
oder

30

wenn D II, III, IV, VI, VII, VIII, IX, X oder XI ist, hat E die Bedeutungen:



oder



worin

a) im Fall von X = S,

40

Y -CR¹⁸= und

Z -CR¹⁹= bedeuten

oder

Y -CR¹⁶= und

Z -N= bedeuten

45

oder

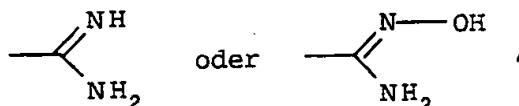
103

- b) im Fall von $X = O$ oder $-NR^{12}-$,
 Y $-N=$, $-CR^{16}=$ und
 Z $-N=$, $-CR^{18}=$ bedeuten

5 und

R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{16} , R^{18} , R^{19} und R^{20} die oben genannten Bedeutungen haben,

10 F:



15

sowie deren Prodrugs und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

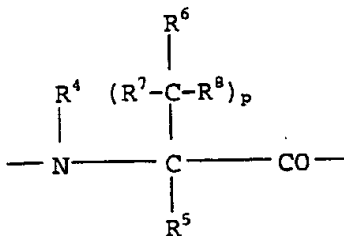
2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin die Gruppen
 20 A bis E folgende Bedeutung besitzen:

A:

- 25 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_t-$ ($t = 1, 2$ oder 3), $(\text{HOOC}-\text{CH}_2)_2-\text{CH}-$,
 $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-$, $\text{HOOC}-\text{CH}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})-$,
 $\text{HOOC}-\text{C}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2-$, $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}-\text{OOC}-(\text{CH}_2)_t-$,

B:

30



35

p 0 oder 1,

R^4 H-, $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl-}$ oder $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_m-$ ($m = 1, 2$ oder 3),

R^5 H-, Methyl-

R^6 H-, $\text{C}_{1-8}\text{-Alkyl-}$, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 3-Indolyl-,

40

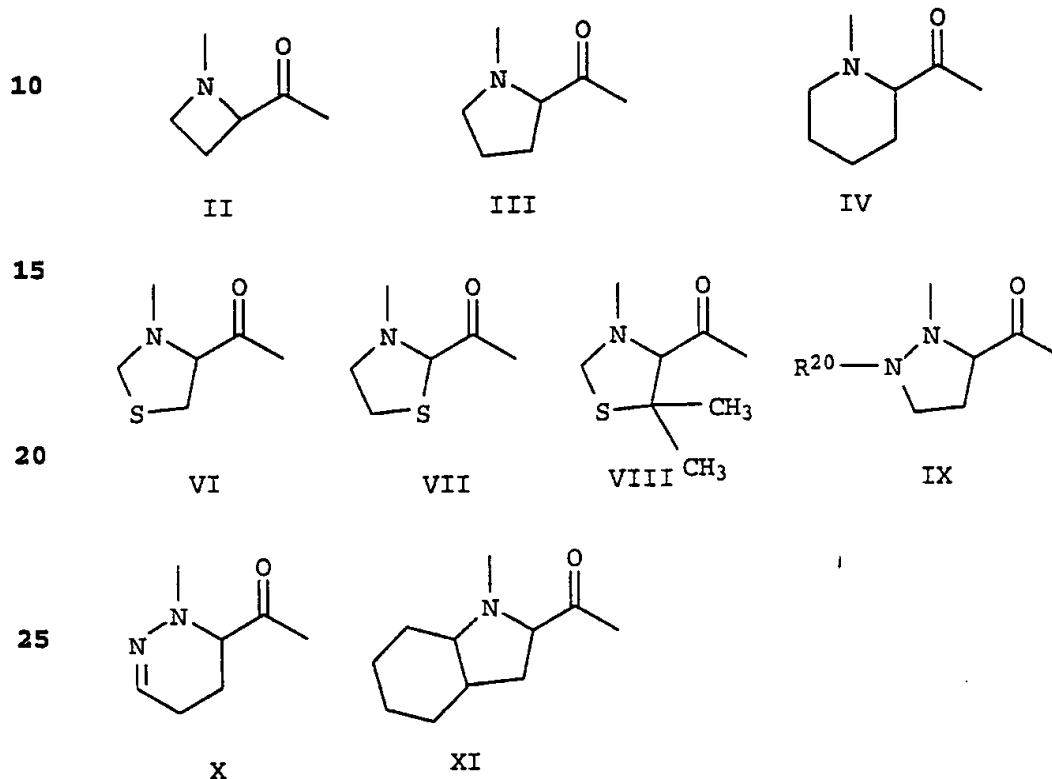
4-Imidazolyl-, 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-,
 Phenyl-, welches bis zu drei gleiche oder verschiedene
 Reste der Gruppe CH_3- , CF_3- , $\text{CH}_3\text{-O-}$, HO- , BnO- , F- oder
 Cl- tragen kann, $\text{C}_{3-8}\text{-Cycloalkyl-}$, welches bis zu vier
 Methylreste tragen kann, Bicyclo[2.2.2]-octyl-,
 Bicyclo[2.2.1]-heptyl-, Adamantyl-, Indanyl-, Decalinyl-,

45

R⁷ H, C₁₋₈-Alkyl-, Phenyl-, welches bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe CH₃-, CF₃-, CH₃O-, F- oder Cl- tragen kann, C₃₋₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier Methylreste tragen kann,

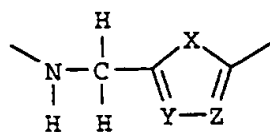
5 R⁸ H, C₁₋₄-Alkyl,

D:



30 worin R²⁰ H, CH₃, Bn oder BnO(CO)- bedeutet und wobei folgendes gilt:

35 wenn D II, III oder XI ist, dann hat E die Bedeutung:



40 worin

a) im Fall von X = S, O oder NR¹⁷,

Y -CR¹³= oder -CH= und

Z -CR¹⁴= bedeuten

oder

45 Y -CR¹³= und

Z -CH= bedeuten

oder

- 5 b) im Fall von $X = NR^{12}$
 Y -CH= und
 Z -CH= bedeuten
 oder
- 10 c) im Fall von $X = S, O$ oder NH ,
 Y -CR¹⁵= und
 Z -N= bedeuten
 oder
 Y -N= und
 Z -CR¹⁵= bedeuten

15 oder

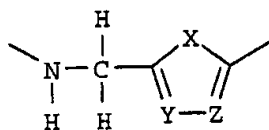
- 20 d) im Fall von $X = NR^{12}$,
 Y -N= und
 Z -CR¹⁶=, -N= bedeuten
 oder
 Y -CR¹⁶= und
 Z -N= bedeuten

und

25

- R¹² CH₃- oder C₂H₅-,
 R¹³ Cl-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl-,
 R¹⁴ Cl-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl-,
 R¹⁵ CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl-,
 30 R¹⁶ H-, CF₃- oder C₁₋₄-Alkyl-,
 R¹⁷ H, CH₃- oder C₂H₅-
 R²⁰ dasselbe wie oben bedeuten, oder

- 35 wenn D IV, VI, VII, VIII, IX oder X ist, dann hat E die
 Bedeutung:



40

worin

- X O, S oder -NR¹⁷- bedeutet und worin
 Y -N= und
 Z -CR¹⁶= oder -N= bedeuten
 45 oder
 Y -CR¹⁶= und
 Z -N= bedeuten

oder

Y $-CR^{18}=$ und

Z $-CR^{19}=$ bedeuten

und

5

R^{16} , R^{17} , R^{20} die oben genannten Bedeutungen besitzen,

R^{18} H-, Cl-, CF_3 - oder C_{1-4} -Alkyl- und

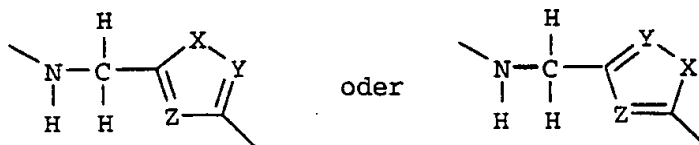
R^{19} H-, Cl-, CF_3 - oder C_{1-4} -Alkyl- bedeuten,

10

oder

wenn D II, III, IV, VI, VII, VIII, IX, X oder XI ist, dann
hat E die Bedeutung:

15



worin

20

a) im Fall von $X = S$,

Y $-CR^{18}=$ und

Z $-CR^{19}=$ bedeuten

oder

Y $-CR^{16}=$ und

25

Z $-N=$ bedeuten

oder

30

b) im Fall von $X = O$ oder $-NR^{12}-$,

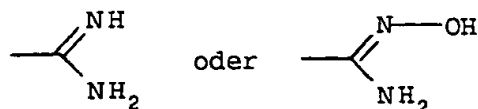
Y $-N=$ oder $-CR^{16}=$ und

Z $-N=$ oder $-CR^{18}=$ bedeuten

und R^{12} , R^{16} , R^{18} , R^{19} und R^{20} die oben genannten Bedeutungen
besitzen,

35

F:



40

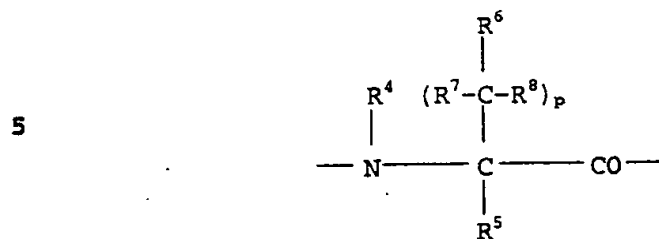
sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

3. Verbindungen nach Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2,
in denen A, B, D, E und F folgende Bedeutung besitzen:

45

A: $HOOC-CH_2$, $HOOC-CH_2-CH_2$, $HOOC-CH(CH_3)$, $HOOC-CH(C_2H_5)$

B:



10 p 0 oder 1,

R⁴ H-, CH₃-

R⁵ H-, CH₃-,

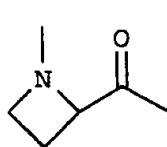
15 R⁶ C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl-, welches bis zu vier Methyl-
reste tragen kann, 2-Thienyl-, 3-Indolyl-, 4-Imidazolyl-,
2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl, Phenyl-, welches bis
zu drei gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe CH₃-,
CF₃-, CH₃O-, HO-, BnO-, F- oder Cl- tragen kann,
Bicyclo[2.2.2]octyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Adamantyl,
Indanyl, Decaliny, wobei Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und
20 Cycloheptyl- besonders hervorzuheben sind,

R⁷ H, CH₃-,

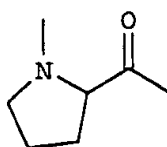
R⁸ H, CH₃-,

D:

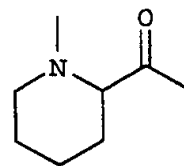
25



II

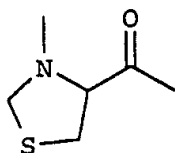


III

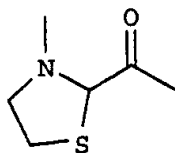


IV

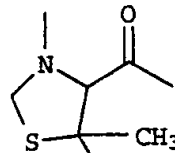
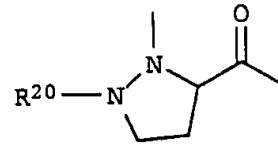
30



VI



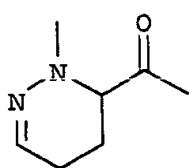
VII

VIII CH₃

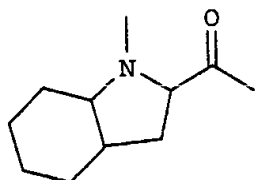
IX

35

40



X



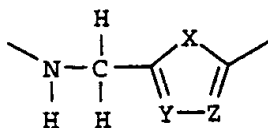
XI

45

worin $R^{20}H$, $BnO(CO)-$ bedeutet und
wobei folgendes gilt:

wenn D II, III oder XI ist, dann hat E die Bedeutung

5



worin

10 X -S- bedeutet und worin

$$Y \quad -CH= \text{ und}$$

Z $-CR^{13} =$ bedeuten

oder

$$Y - CR^{13} = \text{und}$$

15 Z. -CH= bedeuten

oder

Y -CR¹⁵= und

Z -N= bedeuten

oder

20 Y -N= und

Z -CR¹⁵= bedeuten

und

25 R^{13} Cl-, CF_3 - oder CH_3 -

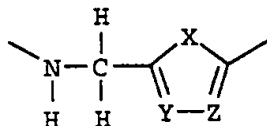
R¹⁵ CF₃- oder CH₃- und

R^{20} dasselbe wie oben bedeuten,

oder

30 wenn D IV, VI, VII, VIII, IX oder X ist, dann hat E die
Bedeutung:

35



worin

x S, bedeutet und worin

Y -N= und

40 Z -CR¹⁶= bedeuten

oder

Y -CR¹⁶= und

Z -N= bedeuten

oder

45 Y $-CR^{13} =$ und

Z -CH= bedeuten

oder

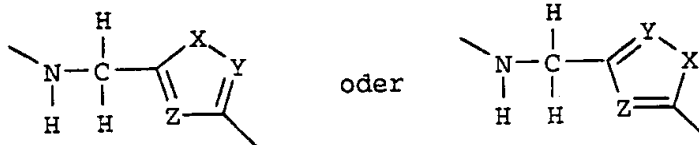
- Y -CH= und
 Z -CR¹³= bedeuten
 oder
 Y -CH= und
 5 Z -CH= bedeuten

und

- 10 R¹³, R²⁰ die oben genannten Bedeutungen besitzen und
 R¹⁶ H-, CF₃- oder CH₃-, bedeutet

oder

- 15 wenn D II, III, IV, VI, VII, VIII, IX, X oder XI ist, dann
 hat E die Bedeutung:



20

worin entweder

- a) im Fall von X = S,
 Y -CH= und
 25 Z -CR¹⁸= bedeuten
 oder
 Y -CR¹⁶= und
 Z -N= bedeuten
 oder
 30 Y -CR¹⁸= und
 Z -CH= bedeuten

oder

- 35 b) im Fall von X = O oder NCH₃
 Y -CH= und
 Z -CR¹⁶= bedeuten
 oder
 Y -CR¹⁶= und
 40 Z -CH= bedeuten

oder

- 45 c) im Fall von X = -NR¹²-
 Y -N= und
 Z -CR¹⁸= bedeuten

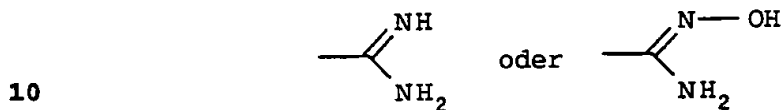
und

R¹² CH₃- oder C₂H₅- und

R¹⁸ H, Cl-, CF₃- oder CH₃- bedeuten, und

5 R¹⁶, R²⁰ die oben genannten Bedeutungen besitzen

F:



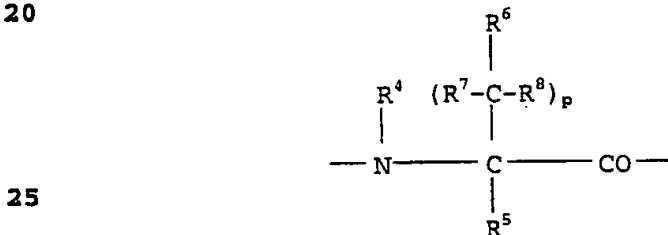
sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

4. Verbindungen gemäß Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
15 in denen A, B, D, E und F folgende Bedeutung besitzen:

A: HOOC-CH₂, HOOC-CH₂-CH₂, HOOC-CH(CH₃), HOOC-CH(C₂H₅)

B:

20



p 0 oder 1,

R⁴ H-,

R⁵ H-,

30 R⁶ C₁₋₈-Alkyl-, 2-Thienyl-, 3-Indolyl-, 4-Imidazolyl-,
2-Pyridyl-, 3-Pyridyl-, 4-Pyridyl-, C₅₋₈-Cycloalkyl-,
welches bis zu vier Methylreste tragen kann, Phenyl-,
welches bis zu drei gleiche oder verschiedene Reste der
35 Gruppe CH₃-, CF₃-, CH₃O-, HO-, BnO-, F- oder Cl- tragen
kann, Bicyclo[2.2.2]octyl, Bicyclo[2.2.1]heptyl, Adaman-
tyl, Indanyl, Decalanyl, wobei Cyclopentyl-, Cyclohexyl-
und Cycloheptyl- besonders hervorzuheben sind,

R⁷ H,

R⁸ H,

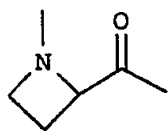
40

45

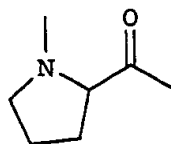
111

D:

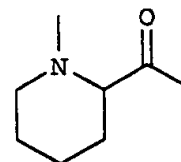
5



II

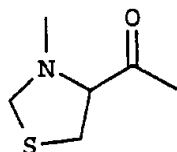


III

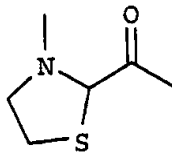


IV

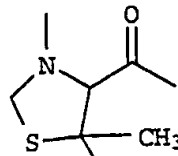
10



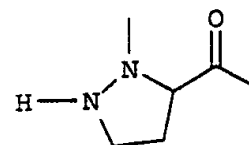
VI



VII

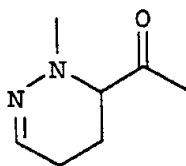


VIII

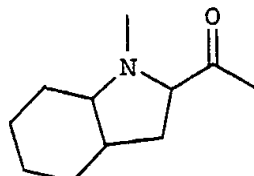


IX

15



X



XI

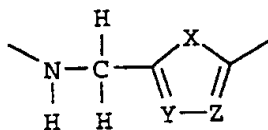
20

25

wobei folgendes gilt:

wenn D II, III oder XI ist, dann hat E die Bedeutung

30



worin

35

X S bedeutet und

Y $-CR^{13}=$ undZ $-CH=$ bedeuten
oderY $-CH=$ und

40

Z $-CR^{13}=$ bedeuten,
oderY $-CR^{15}=$ undZ $-N=$ bedeuten
oder

45

Y $-N=$ undZ $-CR^{15}=$ bedeuten

und

R¹³ Cl-, CF₃- oder CH₃- und

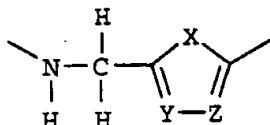
R¹⁵ CF₃- oder CH₃- bedeuten,

5

oder

wenn D IV, VI, VII, VIII, IX oder X ist, dann hat E die
Bedeutung

10



15

worin

X S, bedeutet und

Y -N= und

Z -CR¹⁶= bedeuten

oder

20

Y -CR¹⁶= und

Z -N= bedeuten

oder

Y -CH= und

Z -CR¹³= bedeuten

25

oder

Y -CR¹³= und

Z -CH= bedeuten

oder

Y -CH= und

30

Z -CH= bedeuten

und

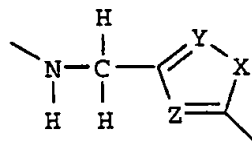
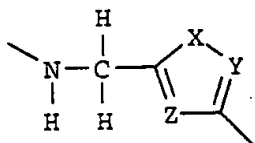
R¹³ die oben genannte Bedeutung besitzt und

R¹⁶ H, CF₃- oder CH₃- bedeutet, oder

35

wenn D II, III, IV, VI, VII, VIII, IX, X oder XI ist, dann
hat E die Bedeutungen

40



worin

a) im Fall von X = S,

45

Y -CH= und

Z -CR¹⁸= bedeuten

oder

- Y -CR¹⁸= und
 Z -CH= bedeuten
 oder
 Y -CR¹⁶= und
 5 Z -N= bedeuten

oder

- b) im Fall von X = O oder NCH₃
 10 Y -CH= und
 Z -CR¹⁶= bedeuten
 oder
 Y -CR¹⁶= und
 Z -CH= bedeuten

15

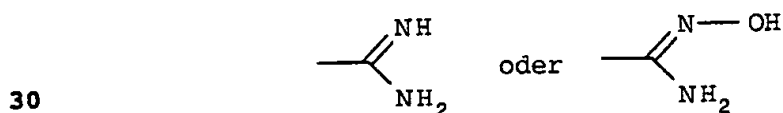
oder

- c) im Fall von X = NCH₃
 Y -N= und
 20 Z -CR¹⁶= bedeuten

und

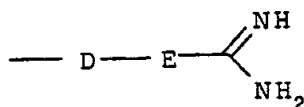
- R¹⁶ die oben genannte Bedeutung besitzt und
 25 R¹⁸ H, Cl-, CF₃- oder CH₃- bedeutet,

F:



sowie deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

5. Verbindungen, die das Strukturelement
 35



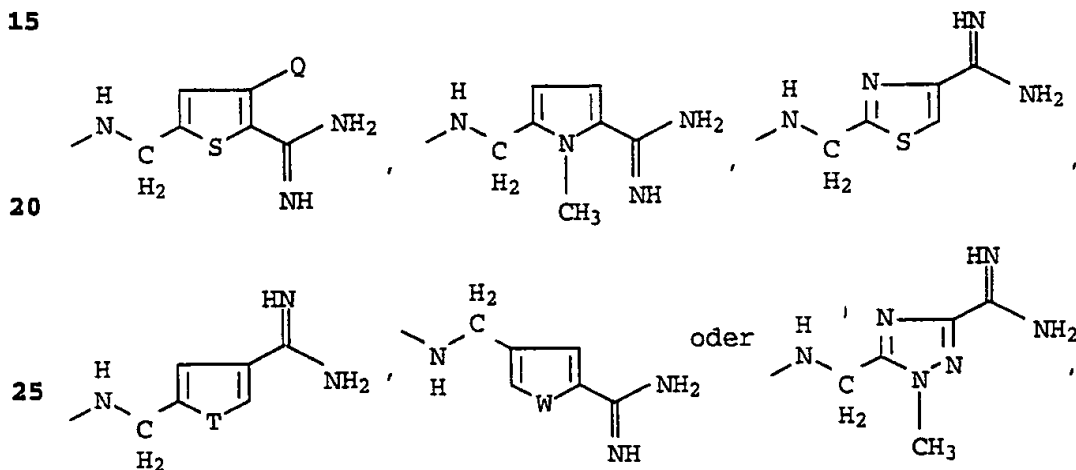
- 40 enthalten, worin D und E die in einem der Ansprüche 1 bis 4
 angegebene Bedeutung besitzen und sich am Stickstoffatom
 von Baustein D ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe, eine
 gegebenenfalls substituierte natürliche oder unnatürliche
 Aminosäure, eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäure
 45 oder ein gegebenenfalls substituierter Alkylrest befindet.

6. Verbindungen, die das Strukturelement



10
enthalten, worin E die in einem der Ansprüche 1 bis 4 angegebene Bedeutung besitzt und sich am Stickstoffatom von NR⁹ ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe, eine gegebenenfalls substituierte natürliche oder unnatürliche Aminosäure, eine gegebenenfalls substituierte Carbonsäure oder ein gegebenenfalls substituierter Alkylrest befindet.

7. Verbindungen enthaltend ein Strukturelement der Formel



30
worin Q CH₃ oder Cl, T NCH₃, O oder S und W NCH₃ oder S bedeuten.

8. Arzneimittel, enthaltend neben den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, sowie Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 5, 6 oder 7
35
enthalten.

9. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 5, 6 und 7 zur Herstellung von Arzneimitteln
40
gegen:

- Krankheiten, deren Pathomechanismus direkt oder indirekt auf der proteolytischen Wirkung von Thrombin beruht,
- 45 • Krankheiten, deren Pathomechanismus auf der thrombinabhängigen Aktivierung von Rezeptoren und Signaltransduktionen beruht,

- Krankheiten, die mit Stimulation oder Inhibition von Genexpressionen in Körperzellen einhergehen,
- Krankheiten, die auf der mitogenen Wirkung von Thrombin beruhen,
- 5 • Krankheiten, die auf einer thrombinabhängigen Kontraktilitäts- und Permeabilitätsveränderung von Epithelzellen beruhen,
- thrombinabhängige, thromboembolische Ereignisse,
- disseminierte intravasale Koagulation,
- 10 • Reokklusion und zur Verkürzung der Reperfusionszeit bei Komedikation mit Thrombolytika,
- das Auftreten von früher Reokklusion und später Restenosierung nach PTCA,
- die thrombinabhängige Proliferation von Glattmuskelzellen,
- 15 • die Akkumulation aktiven Thrombins im ZNS,
- das Tumorwachstum sowie gegen die Adhäsion und Metastasierung von Tumorzellen.

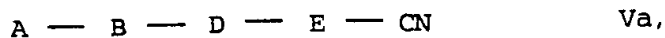
20 10. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 5, 6 und 7 zur Herstellung von Arzneimitteln gegen:

- 25 • Krankheiten, deren Pathomechanismus direkt oder indirekt auf der proteolytischen Wirkung von Kininogenasen, insbesondere Kallikrein beruht,
- Entzündungskrankheiten wie Asthma, Pankreatitis, Rhinitis, Arthritis, Urticaria und anderen
- 30 inneren Krankheiten, bei denen Kallikrein eine Rolle spielt.

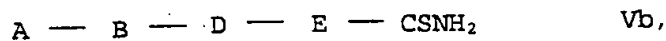
11. Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Beschichtung von Oberflächen.

35

12. Verbindungen der Formel Va und Vb



40



worin A, B, D und E die in einem der Ansprüche 1 bis 4 angegebene Bedeutung besitzen.

45 13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung von Arzneimitteln, die sich als Thrombininhibitoren eignen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No

PCT/EP 99/00434

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K5/065 A61K38/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE 196 32 773 A (BASF AG) 19 February 1998 see claims; examples ---	1-13
X	EP 0 672 658 A (LILLY CO ELI) 20 September 1995 see claims; example 65 ---	1-13
A	DE 44 21 052 A (BASF AG) 21 December 1995 see claims; examples ---	1-13
A	DE 195 04 504 A (BASF AG) 14 August 1996 see claims; examples -----	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 June 1999

Date of mailing of the international search report

16/06/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/00434

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19632773 A	19-02-1998	AU 3941797 A	06-03-1998
		WO 9806741 A	19-02-1998
		HR 970441 A	30-06-1998
		NO 990662 A	12-02-1999
EP 0672658 A	20-09-1995	AU 684918 B	08-01-1998
		AU 1975295 A	18-09-1995
		BR 9506979 A	18-11-1997
		CA 2183464 A	09-08-1995
		CN 1147205 A	09-04-1997
		CZ 9602584 A	11-06-1997
		FI 963451 A	03-09-1996
		HU 76330 A	28-08-1997
		JP 9509937 T	07-10-1997
		NO 963684 A	28-10-1996
		NZ 282588 A	19-12-1997
		PL 320637 A	13-10-1997
		WO 9523609 A	08-09-1995
		US 5705487 A	06-01-1998
		US 5726159 A	10-03-1998
		US 5707966 A	13-01-1998
DE 4421052 A	21-12-1995	AU 699501 B	03-12-1998
		AU 2787595 A	15-01-1996
		BR 9508057 A	12-08-1997
		CA 2193133 A	28-12-1995
		CZ 9603713 A	15-10-1997
		WO 9535309 A	28-12-1995
		EP 0773955 A	21-05-1997
		FI 965039 A	14-02-1997
		HR 950338 A	31-10-1997
		JP 10501541 T	10-02-1998
		NO 965412 A	14-02-1997
		NZ 288591 A	25-02-1999
		PL 317989 A	12-05-1997
		SI 9520075 A	30-06-1997
		ZA 9504972 A	17-12-1996
DE 19504504 A	14-08-1996	AU 4787596 A	27-08-1996
		BR 9607412 A	07-07-1998
		CA 2210989 A	15-08-1996
		CN 1173872 A	18-02-1998
		CZ 9702376 A	15-04-1998
		WO 9624609 A	15-08-1996
		EP 0809651 A	03-12-1997
		FI 973282 A	08-08-1997
		JP 10513462 T	22-12-1998
		NO 973657 A	03-10-1997

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07K5/065 A61K38/05

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	DE 196 32 773 A (BASF AG) 19. Februar 1998 siehe Ansprüche; Beispiele	1-13
X	EP 0 672 658 A (LILLY CO ELI) 20. September 1995 siehe Ansprüche; Beispiel 65	1-13
A	DE 44 21 052 A (BASF AG) 21. Dezember 1995 siehe Ansprüche; Beispiele	1-13
A	DE 195 04 504 A (BASF AG) 14. August 1996 siehe Ansprüche; Beispiele	1-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

*** Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :****"A"** Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist**"E"** älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist**"L"** Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)**"O"** Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht**"P"** Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist**"T"** Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist**"X"** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden**"Y"** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist**"Z"** Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Juni 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/06/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fuhr, C

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Ir des Aktenzeichen

PCT/EP 99/00434

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19632773 A	19-02-1998	AU 3941797 A	06-03-1998
		WO 9806741 A	19-02-1998
		HR 970441 A	30-06-1998
		NO 990662 A	12-02-1999
EP 0672658 A	20-09-1995	AU 684918 B	08-01-1998
		AU 1975295 A	18-09-1995
		BR 9506979 A	18-11-1997
		CA 2183464 A	09-08-1995
		CN 1147205 A	09-04-1997
		CZ 9602584 A	11-06-1997
		FI 963451 A	03-09-1996
		HU 76330 A	28-08-1997
		JP 9509937 T	07-10-1997
		NO 963684 A	28-10-1996
		NZ 282588 A	19-12-1997
		PL 320637 A	13-10-1997
		WO 9523609 A	08-09-1995
		US 5705487 A	06-01-1998
		US 5726159 A	10-03-1998
		US 5707966 A	13-01-1998
DE 4421052 A	21-12-1995	AU 699501 B	03-12-1998
		AU 2787595 A	15-01-1996
		BR 9508057 A	12-08-1997
		CA 2193133 A	28-12-1995
		CZ 9603713 A	15-10-1997
		WO 9535309 A	28-12-1995
		EP 0773955 A	21-05-1997
		FI 965039 A	14-02-1997
		HR 950338 A	31-10-1997
		JP 10501541 T	10-02-1998
		NO 965412 A	14-02-1997
		NZ 288591 A	25-02-1999
		PL 317989 A	12-05-1997
		SI 9520075 A	30-06-1997
		ZA 9504972 A	17-12-1996
DE 19504504 A	14-08-1996	AU 4787596 A	27-08-1996
		BR 9607412 A	07-07-1998
		CA 2210989 A	15-08-1996
		CN 1173872 A	18-02-1998
		CZ 9702376 A	15-04-1998
		WO 9624609 A	15-08-1996
		EP 0809651 A	03-12-1997
		FI 973282 A	08-08-1997
		JP 10513462 T	22-12-1998
		NO 973657 A	03-10-1997

THIS PAGE BLANK (USPTO)